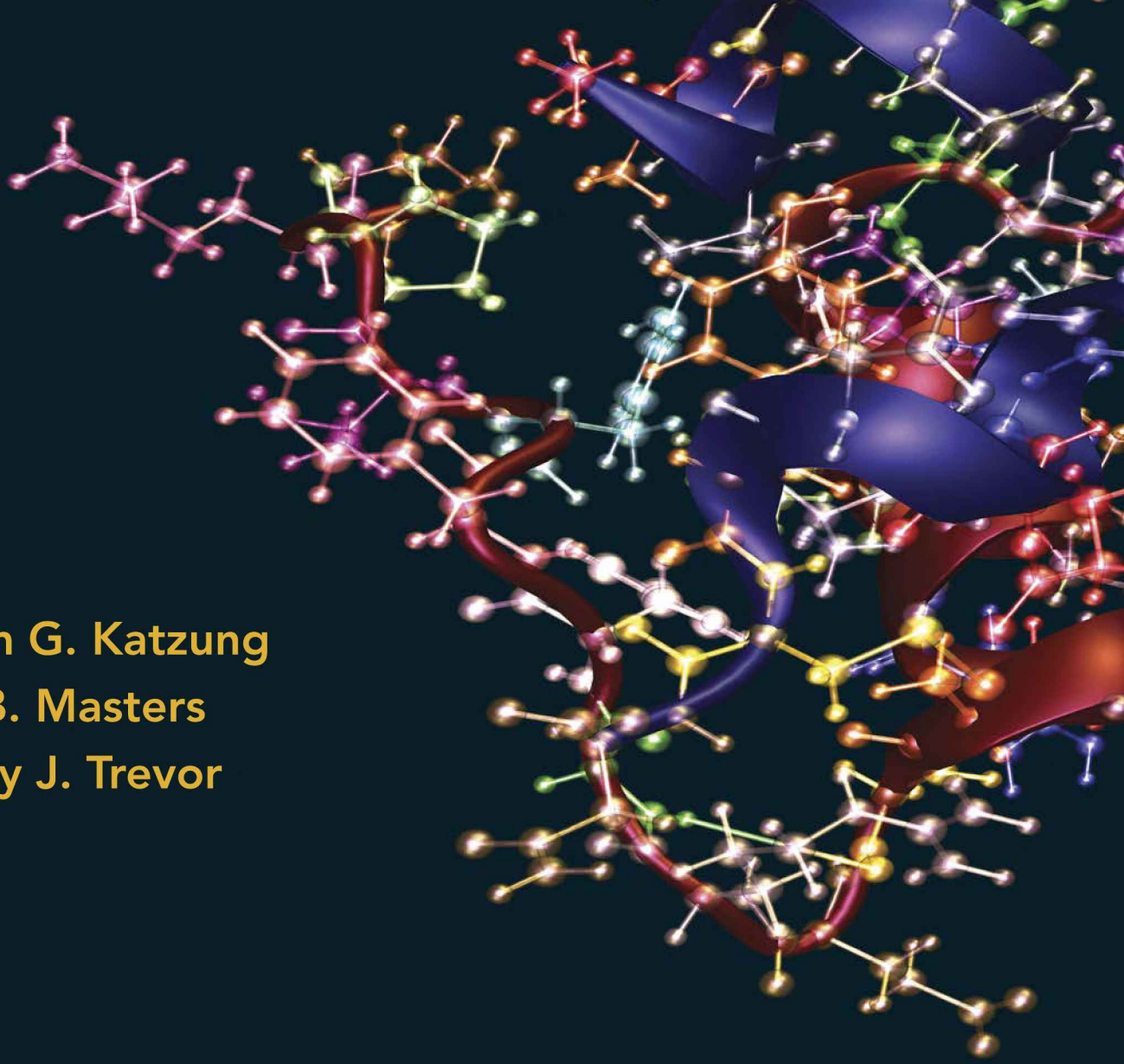


Bertram G. Katzung
Susan B. Masters
Anthony J. Trevor

FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA

12ª Edição

Mc Graw Hill Education

artmed

LANGE®

Equipe de tradução

Ademar Valadares Fonseca
Geraldo Serra
José Eduardo Ferreira de Figueiredo
Patricia Lydie Voeux

Revisão técnica desta edição

Almir Lourenço da Fonseca
Diretor-Científico do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF).
Redator-Chefe do Jornal Brasileiro de Medicina (JBM).

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

F233 Farmacologia básica e clínica [recurso eletrônico] / Organizador, Bertram G. Katzung ; Organizadores Associados, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor ; [tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2014.

Editado também como livro impresso em 2014.
ISBN 978-85-8055-227-0

1. Farmacologia. I. Katzung, Bertram G. II. Masters, Susan B. III. Trevor, Anthony J.

CDU 615

Catalogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Um livro médico LANGE

Organizador

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

Professor Emeritus
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

Organizadores Associados

Susan B. Masters, Ph.D.

Professor of Pharmacology & Academy Chair of Pharmacology Education
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

Anthony J. Trevor, Ph.D.

Professor Emeritus
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA

12ª Edição

Versão impressa
desta obra: 2014

AMGH Editora Ltda.
2014

Obra originalmente publicada sob o título *Basic and clinical pharmacology*, 12th edition
ISBN 0071764011 / 9780071764018

Original edition copyright © 2012 by The McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC., Inc., New York, New York 10020.
All rights reserved.

Portuguese language translation copyright © 2014, AMGH Editora Ltda., a Division of Grupo A Educação S.A.
All rights reserved.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição

Editora: *Simone de Fraga*

Arte sobre capa original: *Estúdio Castellani*

Preparação de originais: *Kátia Michelle Lopes Aires e Luana Janini Peixoto Neumann*

Leitura final: *Carla Romanelli*

Editoração eletrônica: *Estúdio Castellani*

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. e McGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer
formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros),
sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

Achilles J. Pappano, Ph.D.
Professor Emeritus, Department of Cell Biology and Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut Health Center, Farmington

Adrienne D. Briggs, M.D.
Clinical Director, Bone Marrow Transplant Program, Banner Good Samaritan Hospital, Phoenix

Alan C. Sartorelli, Ph.D.
Alfred Gilman Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven

Allan I. Basbaum, Ph.D.
Professor and Chair, Department of Anatomy and W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco

Anthony J. Trevor, Ph.D.
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Augustus O. Grant, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Duke University Medical Center, Durham

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Betty J. Dong, Pharm.D., FASHP, FCCP
Professor of Clinical Pharmacy and Clinical Professor of Family and Community Medicine, Department of Clinical Pharmacy and Department of Family and Community Medicine, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Brian S. Meldrum, MB, Ph.D.
Professor Emeritus, GKT School of Medicine, Guy's Campus, London

Candy Tsourounis, Pharm.D.
Professor of Clinical Pharmacy, Medication Outcomes Center, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Cathi E. Dennehy, Pharm.D.
Professor, Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Charles DeBattista, M.D.
Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford

Christian Lüscher, M.D.
Departments of Basic and Clincial Neurosciences, Medical Faculty, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Daniel D. Bikle, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine, Department of Medicine, and Co-Director, Special Diagnostic and Treatment Unit, University of California, San Francisco, and Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

Daniel E. Furst, M.D.
Carl M. Pearson Professor of Rheumatology, Director, Rheumatology Clinical Research Center, Department of Rheumatology, University of California, Los Angeles

Daniel H. Deck, Pharm.D.
Assistant Clinical Professor, School of Pharmacy, University of California, San Francisco; Infectious Diseases Clinical Pharmacist, San Francisco General Hospital

Daniel S. Maddix, Pharm.D.
Associate Clinical Professor of Pharmacy, University of California, San Francisco

Daniel T. Teitelbaum, M.D.
Professor, University of Colorado School of Medicine, Aurora, and Colorado School of Mines, Golden

David Robertson, M.D.
Elton Yates Professor of Medicine, Pharmacology and Neurology, Vanderbilt University; Director, Clinical & Translational Research Center, Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research, Nashville

Dirk B. Robertson, M.D.
Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta

Don Sheppard, M.D.
Associate Professor, Departments of Microbiology and Immunology and Medicine, McGill University; Program Director, McGill Royal College Training Program in Medical Microbiology and Infectious Diseases, Montreal

Douglas F. Lake, Ph.D.
Associate Professor, The Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe

Edward Chu, M.D.
Professor of Medicine and Pharmacology & Chemical Biology; Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh

Emer M. Smyth, Ph.D.
Assistant Professor, Department of Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

Emmanuel T. Akporiaye, Ph.D.
Adjunct Professor, Oregon Health Sciences University, Laboratory Chief, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland

Francis S. Greenspan, M.D., FACP
Clinical Professor of Medicine and Radiology and Chief, Thyroid Clinic, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Garret A. FitzGerald, M.D.
Chair, Department of Pharmacology; Director, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia

George P. Chrousos, M.D.
Professor & Chair, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Athens

Gideon Koren, M.D.
Professor of Pediatrics, Pharmacology, Pharmacy, Medicine and Medical Genetics; Director, Motherisk Program, University of Toronto

Harlan E. Ives, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Harry W. Lampiris, M.D.
Associate Professor of Medicine, University of California, San Francisco

Helge Eilers, M.D.
Professor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Herbert Meltzer, M.D., Ph.D.
Professor of Psychiatry and Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville

Homer A. Boushey, M.D.
Chief, Asthma Clinical Research Center and Division of Allergy & Immunology; Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Howard I. Maibach, M.D.
Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of California, San Francisco

Ian A. Reid, Ph.D.
Professor Emeritus, Department of Physiology, University of California, San Francisco

Italo Biaggioni, M.D.
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville

James L. Zehnder, M.D.
Professor of Pathology and Medicine, Pathology Department, Stanford University School of Medicine, Stanford

John P. Kane, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine, Department of Medicine; Professor of Biochemistry and Biophysics; Associate Director, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

John R. Horn, Pharm.D., FCCP
Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Washington; Associate Director of Pharmacy Services, Department of Medicine, University of Washington Medicine, Seattle

Joseph R. Hume, Ph.D.
Professor and Chairman, Department of Pharmacology; Adjunct Professor, Department of Physiology and Cell Biology, University of Nevada School of Medicine, Reno

Kenneth Drasner, M.D.
Profesor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Kenneth R. McQuaid, M.D.
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco; Chief of Gastroenterology, San Francisco Veterans Affairs Medical Center

Kent R. Olson, M.D.
Clinical Professor, Departments of Medicine and Pharmacy, University of California, San Francisco; Medical Director, San Francisco Division, California Poison Control System

Lisa G. Winston, M.D.
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco; Hospital Epidemiologist, San Francisco General Hospital

Lundy Campbell, M.D.
Professor, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of California
San Francisco, School of Medicine, San Francisco

Maria Almira Correia, Ph.D.
Professor of Pharmacology, Pharmaceutical Chemistry and Biopharmaceutical Sciences, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Marieke Kruidering-Hall, Ph.D.
Associate Professor, Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Mark A. Schumacher, Ph.D., M.D.
Associate Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Mark von Zastrow, M.D., Ph.D.
Professor, Departments of Psychiatry and Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Martha S. Nolte Kennedy, M.D.
Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Mary J. Malloy, M.D.
Clinical Professor of Pediatrics and Medicine, Departments of Pediatrics and Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Michael J. Aminoff, M.D., DSc, FRCP
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco

Michael J. Kosnett, M.D., M.P.H.
Associate Clinical Professor of Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver

Neal L. Benowitz, M.D.
Professor of Medicine and Bioengineering & Therapeutic Science, University of California, San Francisco, San Francisco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP
Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, University of Auckland Medical School, Auckland

Paul W. Lofholm, Pharm.D.
Clinical Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Philip J. Rosenthal, M.D.
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco General Hospital

Robert W. Ulrich, Pharm.D.
Senior Clinical Science Manager, Abbott Laboratories Inc., Covina, California

Robin L. Corelli, Pharm.D.
Clinical Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Roger A. Nicoll, M.D.
Professor of Pharmacology and Physiology, Departments of Cellular & Molecular Pharmacology and Physiology, University of California, San Francisco

Roger J. Porter, M.D.
Adjunct Professor of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia; Adjunct Professor of Pharmacology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda

Samie R. Jaffrey, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Cornell University Weill Medical College, New York City

Sharon Safrin, M.D.
Associate Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; President, Safrin Clinical Research

Shraddha Prakash, M.D.
Senior Fellow in Rheumatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles

Spencer Yost, M.D.
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco; Medical Director, UCSF-Mt. Zion ICU, Chief of Anesthesia, UCSF-Mt. Zion Hospital

Stephen M. Rosenthal, M.D.
Professor of Pediatrics, Associate Program Director, Pediatric Endocrinology; Director, Pediatric Endocrine Outpatient Services, University of California, San Francisco

Susan B. Masters, Ph.D.
Professor of Pharmacology & Academy Chair of Pharmacology Education, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Walter L. Way, M.D.*
Professor Emeritus, Departments of Anesthesia and Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

* Falecido.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Prefácio

A 12ª edição de *Farmacologia básica e clínica* mantém as alterações importantes introduzidas na 11ª edição, utilizando muitas ilustrações coloridas e ampliando as informações sobre transportadores, farmacogenômica e novos fármacos. Como em edições anteriores, este livro foi projetado para ser abrangente, confiável e acessível para estudantes das ciências da saúde. Revisões frequentes são necessárias para acompanhar as rápidas mudanças em farmacologia e terapêutica; o ciclo de revisões desta obra está entre os mais curtos no ramo. Além das ilustrações coloridas, outros novos aspectos foram introduzidos. Estudos de casos e suas respectivas respostas ao final de cada capítulo tornarão o processo de aprendizado ainda mais interessante e eficiente. Este livro também oferece tópicos especiais que fazem dele uma referência útil para estudantes, residentes e médicos na prática clínica.

As informações são organizadas de acordo com a sequência utilizada em cursos e disciplinas de farmacologia e em currículos integrados: princípios básicos; fármacos autonômicos; fármacos cardiovasculares e renais; fármacos com ações importantes sobre o músculo liso; fármacos que agem no sistema nervoso central; fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota; fármacos endócrinos; fármacos quimioterápicos; toxicologia e tópicos especiais. Isso adiciona novas informações sobre o conhecimento já assimilado. A apresentação antecipada da farmacologia do sistema nervoso autônomo permite que os estudantes integrem a fisiologia e a neurociência que aprenderam de outras fontes com a farmacologia que estão aprendendo e os prepara para entender os efeitos autonômicos de outros fármacos. Isto é especialmente importante para os grupos de medicamentos cardiovasculares e do sistema nervoso central. Entretanto, os capítulos podem ser igualmente utilizados em cursos e currículos que apresentem esses tópicos em uma sequência diferente.

Dentro de cada capítulo, a ênfase está na discussão de grupos e protótipos de fármacos e não de nos detalhes repetitivos sobre fármacos individuais. A seleção dos assuntos e a ordem de sua apresentação baseiam-se na experiência acumulada de ensinar este material a milhares de estudantes de medicina, farmácia, odontologia, enfermagem e outras ciências da saúde.

Aspectos importantes que tornam este livro particularmente útil em currículos integrados incluem seções que abordam especificamente a escolha e o uso clínico de medicamentos, e o monitoramento de seus efeitos. Listas de preparações comerciais disponíveis, incluindo formulações de dosagem, são fornecidas no fim de cada capítulo para consulta fácil pelo residente ou médico na prática clínica, ao escrever uma prescrição no prontuário ou elaborar uma receita.

Revisões importantes desta edição:

- Os Estudos de Casos usados no início de muitos capítulos, juntamente com suas respectivas respostas propiciam uma introdução às aplicações clínicas dos fármacos discutidos.
- Uma Tabela de Resumo de Fármacos é apresentada na conclusão da maioria dos capítulos; isso possibilita uma recapitulação concisa da maioria dos medicamentos importantes.
- Novas ilustrações coloridas fornecem mais informações sobre mecanismos e efeitos de fármacos e ajudam a esclarecer conceitos importantes.
- São apresentadas revisões importantes dos capítulos sobre fármacos simpatomiméticos, simpatoplégicos, antipsicóticos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-inflamatórios e antivirais, prostaglandinas, óxido nítrico, hormônios hipotalâmicos e hipofisários, e imunofarmacologia.
- Cobertura ampliada dos conceitos gerais relativos a receptores, mecanismos de receptores e transportadores de fármacos descobertos recentemente.
- São descritos novos medicamentos importantes liberados até agosto de 2011.

Esta edição marca o 30º ano de publicação de *Farmacologia básica e clínica*. A adoção disseminada das primeiras onze edições indica que este livro preenche uma necessidade importante. Acreditamos que a 12ª edição satisfará essa necessidade com sucesso ainda maior. Esta obra já foi traduzida do inglês para espanhol, português, italiano, francês, indonésio, japonês, coreano e turco.

Gostaria de agradecer os esforços prévios e continuados dos meus colaboradores e as contribuições importantes das equipes de Lange Medical Publications, Appleton & Lange e McGraw-Hill, e de nossos editores para esta edição, Donna Frassetto e Rachel D'Annuci Henriquez. Também quero agradecer a minha esposa, Alice Camp, por suas contribuições especializadas em revisão de textos desde a primeira edição.

Esta edição é dedicada à memória de James Ransom, Ph.D., editor sênior de longa data na Lange Medical Publications, que forneceu grande inspiração e orientação durante as primeiras oito edições. Sem ele, este livro não existiria.

Sugestões e comentários sobre *Farmacologia básica e clínica* são sempre bem-vindos.

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Sumário

SEÇÃO I — Princípios básicos 1

1 Introdução 1
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

2 Receptores de fármacos e farmacodinâmica 15
Mark von Zastrow, M.D., Ph.D.

3 Farmacocinética e farmacodinâmica: dosagem racional e o curso do tempo de ação do fármaco 37
Nicholas H. G. Holford, M.B., ChB, FRACP

4 Biotransformação de fármacos 53
Maria Almira Correia, Ph.D.

5 Desenvolvimento e regulação de fármacos
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D. 69

SEÇÃO II — Fármacos autonômicos 79

6 Introdução à farmacologia autonômica 79
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

7 Fármacos ativadores de colinoceptores e inibidores de colinesterase 97
Achilles J. Pappano, Ph.D.

8 Fármacos bloqueadores de colinoceptores 115
Achilles J. Pappano, Ph.D.

9 Agonistas adrenoceptores e fármacos simpatomiméticos 129
Italo Biaggioni, M.D., e David Robertson, M.D.

10 Fármacos antagonistas de adrenoceptores 151
David Robertson, M.D., e Italo Biaggioni, M.D.

SEÇÃO III — Fármacos cardiovasculares e renais 169

11 Agentes anti-hipertensivos 169
Neal L. Benowitz, M.D.

12 Vasodilatadores e tratamento da angina de peito 193
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

13 Medicamentos usados na insuficiência cardíaca 211
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

14 Agentes utilizados em arritmias cardíacas 227
Joseph R. Hume, Ph.D., e Augustus O. Grant, M.D., Ph.D.

15 Agentes diuréticos 251
Harlan E. Ives, M.D., Ph.D.

SEÇÃO IV — Fármacos com ações importantes sobre o músculo liso 273

16 Histamina, serotonina e alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) 273
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

17 Peptídeos vasoativos 295
Ian A. Reid, Ph.D.

18 Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados 313
Emer M. Smyth, Ph.D., e Garret A. FitzGerald, M.D.

19 Óxido nítrico
Samie R. Jaffrey, M.D., Ph.D. 331

20 Fármacos usados em casos de asma 339
Homer A. Boushey, M.D.

SEÇÃO V
Fármacos que AGEM no sistema nervoso central 359

21 Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central 359
Roger A. Nicoll, M.D.

22 Fármacos sedativo-hipnóticos 373
Anthony J. Trevor, Ph.D., e Walter L. Way, M.D.

23 Os alcoóis 389
Susan B. Masters, Ph.D.

24 Fármacos anticonvulsivantes 403
Roger J. Porter, M.D., e Brian S. Meldrum, M.B., Ph.D.

25 Anestésicos gerais 429
Helge Eilers, M.D., e Spencer Yost, M.D.

26 Anestésicos locais 449
Kenneth Drasner, M.D.

27 Relaxantes do músculo esquelético 465
Marieke Kruidering-Hall, Ph.D., e Lundy Campbell, M.D.

28 Tratamento farmacológico do parkinsonismo e de outros distúrbios do movimento 483
Michael J. Aminoff, M.D., DSc, FRCP

29 Agentes antipsicóticos e lítio 501
Herbert Meltzer, M.D., Ph.D.

30 Agentes antidepressivos 521
Charles DeBattista, M.D.

31 Analgésicos opioides e antagonistas 543
Mark A. Schumacher, Ph.D., M.D., Allan I. Basnaum, Ph.D., e Walter L. Way, M.D.

32 Drogas de uso abusivo 565
Christian Lüscher, M.D.

SEÇÃO VI
Fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota 581

33 Fármacos usados nas anemias; fatores de crescimento hematopoiéticos 581
Susan B. Masters, Ph.D.

34 Fármacos usados nos distúrbios da coagulação 601
James L. Zehnder, M.D.

35 Fármacos usados na dislipidemia 619
Mary J. Malloy, M.D., e John P. Kane, M.D., Ph.D.

36 Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença, analgésicos não opioides e fármacos usados na gota 635
Daniel E. Furst, M.D., Robert W. Ulrich, Pharm.D., e Shraddha Prakash, M.D.

SEÇÃO VII
Fármacos endócrinos 659

37 Hormônios hipotalâmicos e hipofisários 659
Susan B. Masters, Ph.D., e Stephen M. Rosenthal, M.D.

38 Tireoide e fármacos antitireoidianos 681
Betty J. Dong, Pharm.D., FASHP, FCCP, e Francis S. Greenspan, M.D., FACP

39 Adrenocorticosteroides e antagonistas adrenocorticais 697
George P. Chrousos, M.D.

40 Hormônios e inibidores gonadais 715
George P. Chrousos, M.D.

41 Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos 743
Martha S. Nolte Kennedy, M.D.

42 Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo 769
Daniel D. Bikle, M.D., Ph.D.

SEÇÃO VIII Fármacos quimioterápicos 789

43 Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular 790
Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D.

44 Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas 809
Daniel H. Deck, Pharm.D. e Lisa G. Winston, M.D.

45 Aminoglicosídeos e espectinomicina 821
Daniel H. Deck, Pharm.D. e Lisa G. Winston, M.D.

46 Sulfonamidas, trimetoprima e quinolonas 831
Daniel H. Deck, Pharm.D. e Lisa G. Winston, M.D.

47 Fármacos antimicrobacterianos 839
Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D.

48 Agentes antifúngicos 849
Don Sheppard, M.D., e Harry W. Lampiris, M.D.

49 Agentes antivirais 861
Sharon Safrin, M.D.

50 Agentes antimicrobianos diversos; desinfetantes, antissépticos e esterilizantes 891
Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D.

51 Uso clínico dos agentes antimicrobianos 901
Harry W. Lampiris, M.D., e Daniel S. Maddix, Pharm.D.

52 Fármacos antiprotozoários 915
Philip J. Rosenthal, M.D.

53 Farmacologia clínica dos fármacos anti-helmínticos 937
Philip J. Rosenthal, M.D.

54 Quimioterapia do câncer 949
Edward Chu, M.D., e Alan C. Sartorelli, Ph.D.

55 Imunofarmacologia 977
Douglas F. Lake, Ph.D., Adrienne D. Briggs, M.D., e Emmanuel T. Akporiaye, Ph.D.

SEÇÃO IX Toxicologia 1001

56 Introdução à toxicologia: ocupacional e ambiental 1001
Daniel T. Teitelbaum, M.D.

57 Intoxicação por metais pesados e quelantes 1013
Michael J. Kosnett, M.D., M.P.H.

58 Tratamento do paciente envenenado 1027
Kent R. Olson, M.D.

SEÇÃO X Tópicos especiais 1039

59 Aspectos especiais da farmacologia perinatal e pediátrica 1039
Gideon Koren, M.D.

60 Aspectos especiais da farmacologia geriátrica 1051
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

61 Farmacologia dermatológica 1061
Dirk B. Robertson, M.D., e Howard I. Maibach, M.D.

62 Fármacos usados no tratamento de doenças gastrintestinais 1081
Kenneth R. McQuaid, M.D.

63 Potencial terapêutico e tóxico de fármacos de venda livre 1115
Robin L. Corelli, Pharm.D.

64 Suplementos dietéticos e fitoterápicos 1125
Cathi E. Dennehy, Pharm.D., e Candy Tsourounis, Pharm.D.

65 Prescrição racional e preenchimento da prescrição 1139
Paul W. Lofholm, Pharm.D., e Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

66 Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos 1149
John R. Horn, Pharm.D., FCCP

Apêndice: Vacinas, imunoglobulinas e outros produtos biológicos complexos 1163
Harry W. Lampiris, M.D., e Daniel S. Maddix, Pharm.D.

Índice 1171

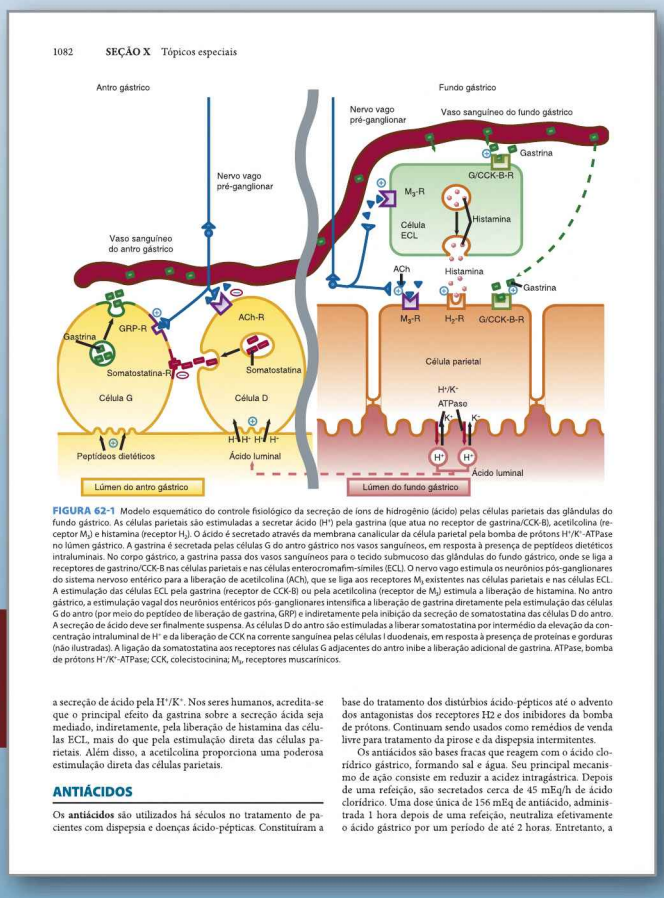
Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Aspectos Essenciais da 12ª Edição de *Farmacologia Básica e Clínica*

O livro-texto mais atualizado, abrangente e acessível para estudantes das ciências da saúde

- Mais de 300 ilustrações coloridas
- Ênfase na discussão de grupos e protótipos de fármacos dentro de cada capítulo
- NOVOS estudos de casos abrindo vários capítulos, acrescentando relevância clínica ao conteúdo
- NOVAS respostas para os estudos de casos no final dos capítulos, fornecendo uma introdução à aplicação clínica dos fármacos discutidos
- NOVAS tabelas de resumo de fármacos concluindo a maioria dos capítulos, propiciando um resumo conciso dos medicamentos mais importantes
- Conceitos gerais relativos a receptores, mecanismos de receptores e transportadores de fármacos descobertos recentemente
- Listas das preparações comerciais disponíveis e formulações de dosagem, fornecidas ao final de cada capítulo
- Seleção dos assuntos e ordem de apresentação com base nos anos de experiência do autor no ensino deste conteúdo a milhares de estudantes
- Conteúdo organizado de acordo com a sequência utilizada na maioria dos cursos e disciplinas de farmacologia

Centenas de ilustrações coloridas enriquecem o texto



1082 SEÇÃO X Tópicos especiais

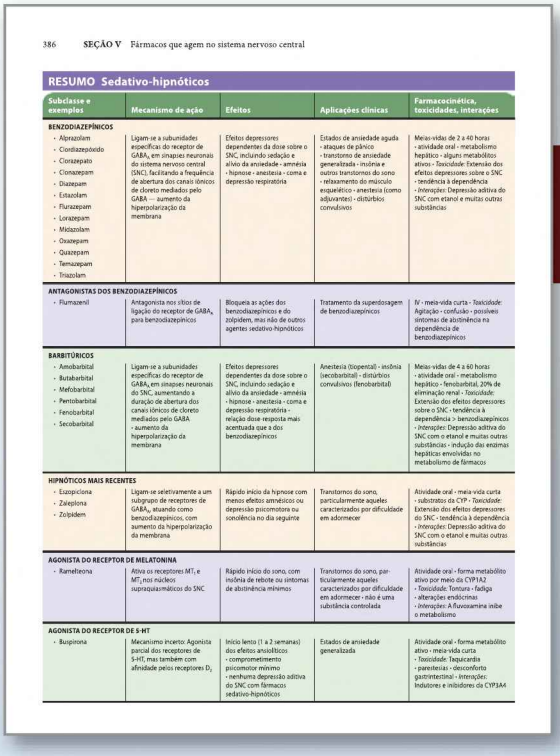
FIGURA 62-1 Modelo esquemático do controle fisiológico da secreção de íons de hidrogênio (ácido) pelas células parietais das glândulas do fundo gástrico. As células parietais são estimuladas a secretar ácido (H^+) pela gastrina (que atua no receptor de gastrina/CCK-B), acetilcolina (receptor M_3) e histamina (receptor H_2). O ácido é secretado através da membrana canalicular da célula parietal pela bomba de prótons H^+/K^+-ATPase no lúmen gástrico. A gastrina é secretada pelas células G do antro gástrico nos vasos sanguíneos, em resposta à presença de peptídeos dietéticos intraluminais. No corpo gástrico, a gastrina passa dos vasos sanguíneos para o tecido submucoso das glândulas do fundo gástrico, onde se liga a receptores de gastrino/CCK-B nas células parietais e nas células enterocromafim-símiles (ECL). O nervo vago estimula os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso entérico para a liberação de acetilcolina (ACh), que se liga aos receptores M_3 existentes nas células parietais e nas células ECL. A estimulação das células ECL pela gastrina (receptor de CCK-B) ou pela acetilcolina (receptor de M_3) estimula a liberação de histamina. No antro gástrico, a estimulação vagal dos neurônios entéricos pós-ganglionares intensifica a liberação de gastrina diretamente pela estimulação das células G do antro (por meio do peptídeo de liberação de gastrina, GRP) e indiretamente pela inibição da secreção de somatostatina das células D do antro. A secreção de ácido deve ser finalmente suspensa. As células D do antro são estimuladas a liberar somatostatina por intermédio da elevação da concentração intraluminal de H^+ e da liberação de CCK na corrente sanguínea pelas células I duodenais, em resposta à presença de proteínas e gorduras (não ilustradas). A ligação da somatostatina aos receptores nas células G adjacentes do antro inibe a liberação adicional de gastrina. ATPase, bomba de prótons H^+/K^+-ATPase; CCK, colecistocinina; M_3, receptores muscarínicos.

a secreção de ácido pela H^+/K^+. Nos seres humanos, acredita-se que o principal efeito da gastrina sobre a secreção ácida seja mediado, indiretamente, pela liberação de histamina das células ECL, mais do que pela estimulação direta das células parietais. Além disso, a acetilcolina proporciona uma poderosa estimulação direta das células parietais.

ANTIÁCIDOS

Os **antiácidos** são utilizados há séculos no tratamento de pacientes com dispepsia e doenças ácido-pépticas. Constituíram a base do tratamento dos distúrbios ácido-pépticos até o advento dos antagonistas dos receptores H2 e dos inibidores da bomba de prótons. Continuam sendo usados como remédios de venda livre para tratamento da pirose e da dispepsia intermitentes.

Os antiácidos são bases fracas que reagem com o ácido clorídrico gástrico, formando sal e água. Seu principal mecanismo de ação consiste em reduzir a acidez intragástrica. Depois de uma refeição, são secretados cerca de 45 mEq/h de ácido clorídrico. Uma dose única de 156 mEq de antiácido, administrada 1 hora depois de uma refeição, neutraliza efetivamente o ácido gástrico por um período de até 2 horas. Entretanto, a

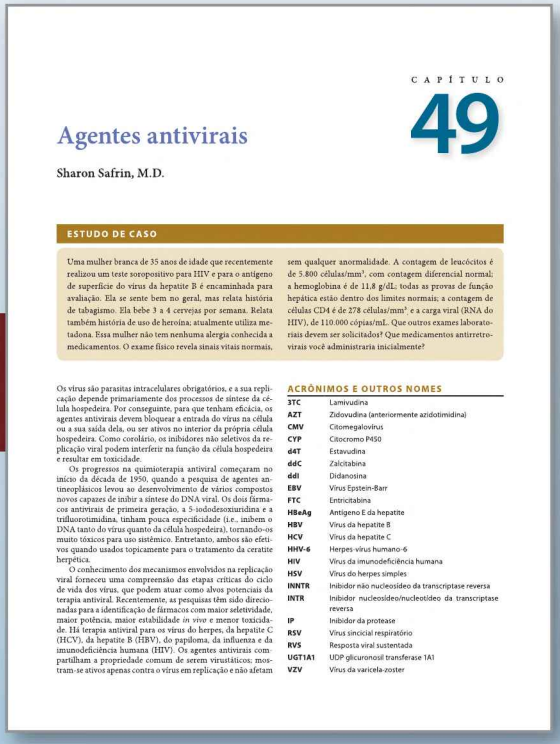


386 SEÇÃO V Fármacos que agem no sistema nervoso central

RESUMO Sedativo-hipnóticos

Subclasse e exemplos	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Alprazolam • Clordiazepóxido • Clorazepato • Clonazepam • Diazepam • Estazolam • Flurazepam • Lorazepam • Midazolam • Oxazepam • Quazepam • Temazepam • Triazolam	Ligam-se a subunidades específicas do receptor de $GABA_A$ em sinapses neuronais do sistema nervoso central (SNC), facilitando a frequência de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA — aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade - amnésia - hipnose - anestesia - coma e depressão respiratória	Estados de ansiedade aguda - ataques de pânico - transtorno de ansiedade generalizada - insônia e outros transtornos do sono - relaxamento do músculo esquelético - anestesia (como adjuvantes) - distúrbios convulsivos	Meias-vidas de 2 a 40 horas - atividade oral - metabolismo hepático - alguns metabólitos ativos - *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores sobre o SNC - tendência à dependência - *Interações:* Depressão aditiva do SNC com etanol e muitas outras substâncias
ANTAGONISTAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS				
• Flumazenil	Antagonista nos sítios de ligação do receptor de $GABA_A$ para benzodiazepínicos	Bloqueia as ações dos benzodiazepínicos e do zolpidem, mas não de outros agentes sedativo-hipnóticos	Tratamento da superdosagem de benzodiazepínicos	IV - meia-vida curta - *Toxicidade:* Agitação - confusão - possíveis sintomas de abstinência na dependência de benzodiazepínicos
BARBITÚRICOS				
• Amobarbital • Butabarbital • Mefobarbital • Pentobarbital • Fenobarbital • Secobarbital	Ligam-se a subunidades específicas do receptor de $GABA_A$ em sinapses neuronais do SNC, aumentando a duração de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA - aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade - amnésia - hipnose - anestesia - coma e depressão respiratória - relação dose-resposta mais acentuada que a dos benzodiazepínicos	Anestesia (tiopental) - insônia (secobarbital) - distúrbios convulsivos (fenobarbital)	Meias-vidas de 4 a 60 horas - atividade oral - metabolismo hepático - fenobarbital, 20% de eliminação renal - *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores sobre o SNC - tendência à dependência > benzodiazepínicos - *Interações:* Depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias - indução das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos
HIPNÓTICOS MAIS RECENTES				
• Eszopiclona • Zaleplona • Zolpidem	Ligam-se seletivamente a um subgrupo de receptores de $GABA_A$, atuando como benzodiazepínicos, com aumento da hiperpolarização da membrana	Rápido início da hipnose com menos efeitos amnésicos ou depressão psicomotora ou sonolência no dia seguinte	Transtornos do sono, particularmente aqueles caracterizados por dificuldade em adormecer	Atividade oral - meia-vida curta - substratos da CYP - *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores do SNC - tendência à dependência - *Interações:* Depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias
AGONISTA DO RECEPTOR DE MELATONINA				
• Ramelteona	Ativa os receptores MT$_1$ e MT$_2$ nos núcleos supraquiasmáticos do SNC	Rápido início do sono, com insônia de rebote ou sintomas de abstinência mínimos	Transtornos do sono, particularmente aqueles caracterizados por dificuldade em adormecer - não é uma substância controlada	Atividade oral - forma metabólito ativo por meio da CYP1A2 - *Toxicidade:* Tontura - fadiga - alterações endócrinas - *Interações:* A fluvoxamina inibe o metabolismo
AGONISTA DO RECEPTOR DE 5-HT				
• Buspirona	Mecanismo incerto: Agonista parcial dos receptores de 5-HT, mas também com afinidade pelos receptores D_2	Início lento (1 a 2 semanas) dos efeitos ansiolíticos - comprometimento psicomotor mínimo - nenhuma depressão aditiva do SNC com fármacos sedativo-hipnóticos	Estados de ansiedade generalizada	Atividade oral - forma metabólito ativo - meia-vida curta - *Toxicidade:* Taquicardia - parestesias - desconforto gastrintestinal - *Interações:* Indutores e inibidores da CYP3A4

Tabelas de Resumo de Fármacos concluem a maioria dos capítulos



CAPÍTULO

49

Agentes antivirais

Sharon Safrin, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher branca de 35 anos de idade que recentemente realizou um teste soropositivo para HIV e para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B é encaminhada para avaliação. Ela se sente bem no geral, mas relata história de tabagismo. Ela bebe 3 a 4 cervejas por semana. Relata também história de uso de heroína; atualmente utiliza metadona. Essa mulher não tem nenhuma alergia conhecida a medicamentos. O exame físico revela sinais vitais normais, sem qualquer anormalidade. A contagem de leucócitos é de 5.800 células/mm^3, com contagem diferencial normal; a hemoglobina é de 11,8 g/dL; todas as provas de função hepática estão dentro dos limites normais; a contagem de células CD4 é de 278 células/mm^3 e a carga viral (RNA do HIV), de 110.000 cópias/mL. Que outros exames laboratoriais devem ser solicitados? Que medicamentos antirretrovirais você administraria inicialmente?

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, e a sua replicação depende primariamente dos processos de síntese da célula hospedeira. Por conseguinte, para que tenham eficácia, os agentes antivirais devem bloquear a entrada do vírus na célula ou a sua saída dela, ou ser ativos no interior da própria célula hospedeira. Como corolário, os inibidores não seletivos da replicação viral podem interferir na função da célula hospedeira e resultar em toxicidade.

Os progressos na quimioterapia antiviral começaram no início da década de 1950, quando a pesquisa de agentes antineoplásicos levou ao desenvolvimento de vários compostos novos capazes de inibir a síntese do DNA viral. Os dois fármacos antivirais de primeira geração, a 5-iodindesoxiuridina e a trifluorotimidina, tinham pouca especificidade (i.e., inibem o DNA tanto do vírus quanto da célula hospedeira), tornando-os muito tóxicos para uso sistêmico. Entretanto, ambos são efetivos quando usados topicamente para o tratamento da ceratite herpética.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na replicação viral forneceu uma compreensão das etapas críticas do ciclo de vida dos vírus, que podem atuar como alvos potenciais da terapia antiviral. Recentemente, as pesquisas têm sido direcionadas para a identificação de fármacos com maior seletividade, maior potência, maior estabilidade *in vivo* e menor toxicidade. Há terapia antiviral para os vírus do herpes, da hepatite C (HCV), da hepatite B (HBV), do papiloma, da influenza e da imunodeficiência humana (HIV). Os agentes antivirais compartilham a propriedade comum de serem virustáticos; mostram-se ativos apenas contra o vírus em replicação e não afetam

ACRÔNIMOS E OUTROS NOMES

3TC	Lamivudina
AZT	Zidovudina (anteriormente azidotimidina)
CMV	Citomegalovírus
CYP	Citocromo P450
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
EBV	Vírus Epstein-Barr
FTC	Entricitabina
HBeAg	Antígeno E da hepatite
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HHV-6	Herpes-vírus humano-6
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSV	Vírus do herpes simples
INNTR	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
INTR	Inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa
IP	Inibidor da protease
RSV	Vírus sincicial respiratório
RVS	Resposta viral sustentada
UGT1A1	UDP glicuronosil transferase 1A1
VZV	Vírus da varicela-zoster

Estudos de casos são incluídos em capítulos selecionados



CAPÍTULO 22 Fármacos sedativo-hipnóticos 387

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

BENZODIAZEPÍNICOS

Alprazolam
Oral: comprimidos, comprimidos de liberação prolongada e comprimidos de desintegração oral de 0,25; 0,5; 1; 2 mg; solução de 1,0 mg/mL

Clordiazepóxido
Oral: cápsulas de 5, 10, 25 mg

Clorazepato
Oral: comprimidos e cápsulas de 3,75; 7,5; 15 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 11,25; 22,5 mg

Clonazepam
Oral: comprimidos de 0,5, 1, 2 mg; comprimidos de desintegração oral de 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 mg

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg; solução de 1, 5 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Estazolam
Oral: comprimidos de 1, 2 mg

Flurazepam
Oral: cápsulas de 15, 30 mg

Lorazepam
Oral: comprimidos de 0,5; 1; 2 mg; solução de 2 mg/mL
Parenteral: 2, 4 mg/mL para injeção

Midazolam
Oral: xarope de 2 mg/mL
Parenteral: 1,5 mg/mL em frascos de 1, 2, 5, 10 mL para injeção

Oxazepam
Oral: cápsulas de 10, 15, 30 mg

Quazepam
Oral: comprimidos de 7,5, 15 mg

Temazepam)
Oral: cápsulas de 7,5; 15; 22,5, 30 mg

Triazolam
Oral: comprimidos de 0,125; 0,25 mg

ANTAGONISTA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Flumazenil
Parenteral: 0,1 mg/mL para injeção IV

BARBITÚRICOS

Amobarbital
Parenteral: pó em frascos de 250, 500 mg para reconstituição para injeção

Mefobarbital
Oral: comprimidos de 32, 50, 100 mg

Pentobarbital
Oral: cápsulas de 50, 100 mg; elixir de 4 mg/mL
Retal: supositórios de 30, 60, 120, 200 mg
Parenteral: 50 mg/mL para injeção

Fenobarbital
Oral: comprimidos de 15, 16, 30, 60, 90, 100 mg; cápsulas de 16 mg; elixir de 15, 20 mg/5 mL
Parenteral: 30, 60, 65, 130 mg/mL para injeção

Secobarbital
Oral: cápsulas de 100 mg

MISCELÂNEA DE FÁRMACOS

Buspirona
Oral: comprimidos de 5; 7,5; 10; 15; 30 mg

Hidrato de cloral
Oral: cápsulas de 500 mg; xarope de 250, 500 mg/5 mL
Retal: supositórios de 324, 648 mg

Eszopiclona
Oral: comprimidos de 1, 2, 3 mg

Hidroxizina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50, 100 mg; cápsulas de 25, 50, 100 mg; xarope de 10 mg/5 mL; suspensão de 25 mg/5 mL
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção

Meprobamato
Oral: comprimidos de 200, 400 mg

Paraldeído
Líquidos orais, retais: 1 g/mL

Ramelteona
Oral: comprimidos de 8 mg

Zaleplona
Oral: cápsulas de 5, 10 mg

Zolpidem
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos de liberação prolongada de 6,25; 12,5 mg

Listas das preparações comerciais disponíveis aparecem ao final dos capítulos

REFERÊNCIAS

Budur K et al.: Advances in treating insomnia. Cleve Clin J Med 2007; 74:251.
Chouinard G: Issues in the clinical use of benzodiazepines: Potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 5):7.
Clayton T et al.: An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on gamma-aminobutyric acid(a) receptors: Correlation with comparative models. Curr Med Chem 2007;14:2755.
Cloos JM, Ferreira V: Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry 2009;22:90.
Da Settimo F et al.: GABA A/Bz receptor subtypes as targets for selective drugs. Curr Med Chem 2007;14:2680.
Drover DR: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004;43:227.
Hanzon SM, Czajkowski C: Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. J Neurosci 2008;28:3490.
Lader M et al.: Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs 2009;23:19.
Miyamoto M: Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: A novel therapeutic drug for sleep disorders. CNS Neurosci Ther 2009;15:32.
Morin AK et al.: Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. Pharmacotherapy 2007;27:89.
Najib J: Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative hypnotic for the treatment of transient and chronic insomnia. Clin Ther 2006;28:491.
Neubauer DN: New directions in the pharmacologic treatment of insomnia. Primary Psychiatry 2006;13:51.
Ramakrishnan K et al.: Treatment options for insomnia. Am Fam Physician 2007;76:526.

SEÇÃO

I

Princípios básicos

CAPÍTULO

1

Introdução

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 26 anos de idade é levado por amigos ao serviço de emergência do hospital municipal porque tem se comportado de modo estranho há vários dias. Usuário conhecido de metanfetamina, ele não come nem dorme há 48 horas. O paciente ameaçou atirar em um de seus amigos, porque acredita que o mesmo está conspirando contra ele. Durante a internação, o homem está extremamente agitado, parece estar abaixo do peso e é incapaz de relatar uma história coerente. Foi preciso contê-lo, a fim de que não saísse andando do serviço de emergência para o tráfego da rua. O paciente apresenta pressão arterial de 160/100 mmHg, frequência cardíaca de 100, temperatura de 39°C e respirações de 30/min. Seus braços mostram evidências de inúmeras injeções intravenosas. No restante do exame físico, não há nada digno de nota. Depois da avaliação, o homem recebeu sedativo, hidratação, diurético e cloreto de amônio por via parenteral. Qual é a finalidade do cloreto de amônio?

Define-se **farmacologia** como o estudo de substâncias que interagem com sistemas vivos por meio de processos químicos, especialmente por ligação a moléculas reguladoras e ativação ou inibição de processos corporais normais. Tais substâncias são produtos químicos administrados para se obter um efeito terapêutico benéfico sobre algum processo no paciente, ou por seus efeitos tóxicos sobre processos reguladores em parasitas que infectam o paciente. Essas aplicações terapêuticas deliberadas consistem no papel próprio da **farmacologia médica**, com frequência definida como a ciência das substâncias usadas para prevenir, diagnosticar e tratar doenças. **Toxicologia** é o ramo da farmacologia que lida com os efeitos indesejáveis de produtos químicos sobre sistemas vivos, desde células individuais dos seres humanos até ecossistemas complexos (Figura 1-1).

A HISTÓRIA DA FARMACOLOGIA

Os povos pré-históricos indubitavelmente reconheciam os efeitos benéficos ou tóxicos de muitas matérias vegetais e animais. Antigos registros escritos da China e Egito e as tradições da Índia listam remédios de muitos tipos, inclusive uns poucos ainda reconhecidos como fármacos úteis. Nos cerca de 1.500 anos precedentes ao presente, houve tentativas esporádicas de introduzir métodos racionais na medicina, mas nenhuma foi bem-sucedida devido à dominância de sistemas de pensamento que pretendiam explicar toda a biologia e a doença sem necessidade de experimentação e observação. Essas escolas promulgavam noções bizarras, como a ideia de que a doença era causada por excessos de bile ou sangue no corpo, que feridas podiam ser cicatrizadas pela aplicação de uma pomada à arma que a causou e assim por diante.

Por volta do fim do século XVII, seguindo o exemplo das ciências físicas, a confiança na observação e experimentação começou a substituir a teorização na medicina. À medida que o valor desses métodos no estudo das doenças tornou-se claro, médicos na Grã Bretanha e no Continente começaram a aplicá-los aos efeitos de fármacos tradicionais usados em suas próprias práticas clínicas. Assim, **materia medica** — a ciência do preparo e uso médico de fármacos — começou a se desenvolver como

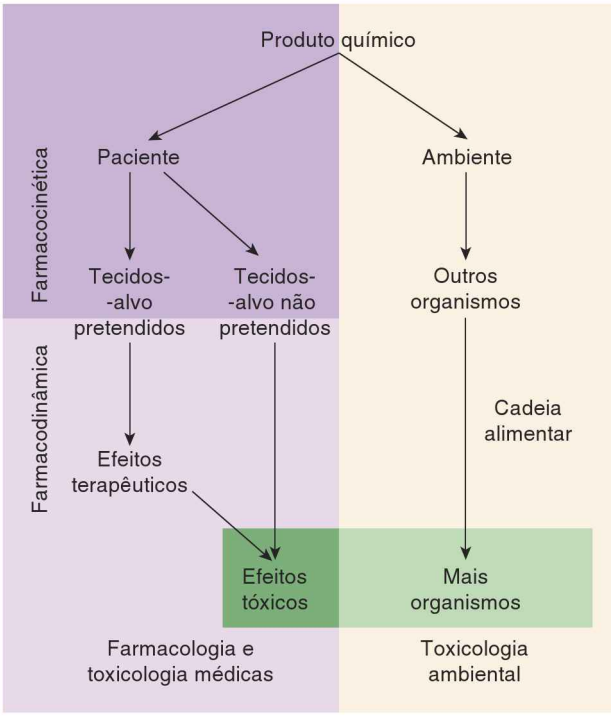


FIGURA 1-1 Principais áreas de estudo da farmacologia. As ações de produtos químicos podem ser divididas em dois grandes domínios. O primeiro (*lado esquerdo*) é o da farmacologia e toxicologia médicas, que visa compreender as ações de fármacos como produtos químicos em organismos individuais, em especial seres humanos e animais domésticos. A farmacocinética lida com a absorção, distribuição e eliminação de fármacos. A farmacodinâmica preocupa-se com as ações do produto químico no organismo. O segundo domínio (*lado direito*) é o da toxicologia ambiental, que se preocupa com os efeitos de produtos químicos sobre todos os organismos e sua sobrevivência em grupos e como espécies.

precursora da farmacologia. Entretanto, qualquer compreensão real dos mecanismos de ação dos fármacos era impedida pela ausência de métodos para purificação de agentes ativos a partir das matérias brutas disponíveis e — ainda mais — pela falta de métodos de testagem de hipóteses sobre a natureza das ações dos fármacos.

No fim do século XVIII e início do XIX, François Magendie e, mais tarde, seu discípulo Claude Bernard começaram a desenvolver os métodos de **fisiologia** e **farmacologia experimentais**. Avanços na química e o desenvolvimento ulterior da fisiologia nos séculos XVIII, XIX e início do XX lançaram as bases necessárias à compreensão de como os fármacos funcionam nos níveis orgânico e tecidual. Paradoxalmente, os avanços reais da farmacologia básica durante esse período foram acompanhados por uma explosão de alegações não científicas por fabricantes e propagandistas de "medicamentos patenteados" sem valor. Até que os conceitos terapêuticos racionais, especialmente o do **estudo clínico controlado**, fossem reintroduzidos na medicina — somente cerca de 60 anos atrás — não era possível avaliar acuradamente as alegações terapêuticas.

Por volta da mesma época, começou uma grande expansão de esforços de pesquisa em todas as áreas da biologia. À medida que novos conceitos e novas técnicas foram introduzidos, acumularam-se informações sobre a ação de fármacos e sobre o substrato biológico de tal ação, o **receptor do fármaco**. Durante o último meio século, foram introduzidos muitos grupos de fármacos fundamentalmente novos e novos membros de grupos antigos. As últimas três décadas têm mostrado um crescimento ainda mais rápido de informações e compreensão da base molecular para ação de fármacos. Os mecanismos moleculares da ação de muitos fármacos já foram identificados, e vários receptores têm sido isolados, estruturalmente caracterizados e clonados. De fato, o uso de métodos de identificação de receptores (descritos no Capítulo 2) tem levado à descoberta de muitos receptores órfãos — receptores para os quais nenhum ligante foi descoberto e cuja função só pode ser presumida. Estudos do ambiente molecular local de receptores têm mostrado que receptores e efetores não funcionam isoladamente; são bastante influenciados por outros receptores e por proteínas reguladoras associadas.

Farmacogenômica — a relação da composição genética de um indivíduo com sua resposta a fármacos específicos — está prestes a se tornar uma área prática da terapêutica (ver Quadro: Farmacologia e genética). A decodificação dos genomas de muitas espécies — de bactérias a seres humanos — tem levado ao reconhecimento de relações não suspeitadas entre famílias de receptores e modos de evolução das proteínas receptoras. A descoberta de que pequenos segmentos de RNA interferem na síntese proteica com extrema seletividade tem levado à investigação de **RNAs pequenos interferentes** (**siRNAs**, na sigla em inglês) e **microRNAs** (**miRNAs**, na sigla em inglês) como agentes terapêuticos. De modo similar, cadeias curtas de nucleotídeos denominadas **oligonucleotídeos antissenso** (**ANOs**, na sigla em inglês) sintetizadas para serem complementares ao RNA ou DNA natural interferem na leitura de genes e na transcrição de RNA. Esses alvos intracelulares podem propiciar a próxima grande onda de avanços em terapêutica.

A extensão de princípios científicos à terapêutica do cotidiano ainda está em andamento, embora o público consumidor de medicamentos ainda esteja exposto a uma vasta quantidade de informações imprecisas, incompletas ou não científicas com relação aos efeitos farmacológicos de produtos químicos. Isso tem resultado no uso irracional de inúmeros remédios caros, ineficazes, às vezes nocivos, e no crescimento de uma enorme indústria de "assistência alternativa à saúde". Infelizmente, a manipulação do processo legislativo nos Estados Unidos tem possibilitado que muitas substâncias promovidas para a saúde — mas não propagandeadas especificamente como "fármacos" — evitem a submissão aos padrões da Food and Drug Administration (FDA [Administração de Fármacos e Alimentos]) descritos no Capítulo 5. De modo inverso, a falta de compreensão de princípios científicos básicos em biologia e estatística e a ausência de pensamento crítico sobre assuntos de saúde pública têm conduzido à rejeição da ciência médica por um segmento do público e a uma tendência comum de presumir que todos os efeitos adversos de fármacos resultam de erro médico.

Dois princípios gerais devem ser lembrados pelo estudante: (1) *todas* as substâncias podem ser tóxicas sob certas circunstâncias, e os produtos químicos botânicos (extratos de ervas e plantas) não são diferentes dos produtos químicos em fármacos manufaturados, salvo pela proporção de impurezas (maior nos botânicos); (2) todos os suplementos dietéticos e todas as terapias promovidas como ampliadoras da saúde deveriam ser submetidos aos mesmos padrões de eficácia e segurança que

Farmacologia e genética

Sabe-se há séculos que certas doenças são herdadas, e agora se compreende que os indivíduos com tais doenças têm uma anormalidade hereditária em seu DNA. Durante os últimos 10 anos, os genomas de seres humanos, camundongos e outros organismos têm sido decodificados em detalhe considerável. Isso abriu a porta para uma variedade notável de novas abordagens à pesquisa e ao tratamento. Atualmente é possível, no caso de algumas doenças hereditárias, definir exatamente que pares base de DNA são anômalos e em que cromossomo aparecem. Em um número pequeno de modelos animais, tem sido possível corrigir a anomalia por terapia genética, isto é, inserção de um gene "sadio" apropriado em células somáticas. **Terapia genética** de células somáticas humanas tem sido tentada, mas as dificuldades técnicas são grandes.

Estudos de um receptor recentemente descoberto ou ligante endógeno com frequência são confundidos por conhecimento incompleto do papel daquele receptor ou ligante. Uma das novas técnicas genéticas mais poderosas é a capacidade de reproduzir animais (geralmente camundongos) nos quais o gene para o receptor ou seu ligante endógeno tenha sofrido "nocaute" (*knockout*), isto é, uma mutação de tal forma que o produto genético está ausente ou não funcional. Camundongos com nocaute homozigótico geralmente têm supressão completa daquela função, ao passo que os animais heterozigotos costumam apresentar supressão parcial. A observação do comportamento, da bioquímica e da fisiologia dos camundongos com nocaute define, via de regra, o papel do produto genético faltante de maneira muito clara. Quando os produtos de um gene em particular são tão essenciais que mesmo heterozigotos não sobrevivem ao nascer, às vezes é possível reproduzir versões *"knockdown"* com supressão de função apenas limitada. De modo inverso, camundongos *"knockin"*, com superexpressão de certas proteínas de interesse, têm sido gerados.

Alguns pacientes respondem a certos fármacos com sensibilidade maior do que o habitual a doses padrão. Está claro que tal sensibilidade aumentada inúmeras vezes deve-se a uma modificação genética muito pequena, que resulta em diminuição da atividade de uma enzima em particular responsável pela eliminação daquele fármaco. (Tais variações são discutidas no Capítulo 4.) A **farmacogenômica** (ou farmacogenética) é o estudo das variações genéticas que causam diferenças na resposta a fármacos entre indivíduos ou populações. Os clínicos do futuro poderão triar cada paciente para uma variedade de tais diferenças antes de prescrever um medicamento.

os fármacos e terapias médicas convencionais. Isto é, não deve haver uma separação artificial entre medicina científica e medicina "alternativa" ou "complementar".

FARMACOLOGIA E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Um fármaco realmente novo (que não imita simplesmente a estrutura e ação de fármacos já disponíveis) requer a descoberta de um novo *alvo* medicamentoso, isto é, o processo fisiopatológico ou substrato de uma doença. Tais descobertas geralmente são feitas em instituições do setor público (universidades e institutos de pesquisa), e as moléculas que têm efeitos benéficos sobre tais alvos com frequência são identificadas nos mesmos laboratórios. Entretanto, o *desenvolvimento* de novos fármacos geralmente tem lugar em laboratórios industriais, porque a otimização de uma classe de novos medicamentos requer pesquisas químicas, farmacológicas e toxicológicas detalhadas e dispendiosas. De fato, muitos dos progressos recentes na aplicação de fármacos a problemas mórbidos são atribuídos à indústria farmacêutica, inclusive a *big pharma*, as corporações multibilionárias que se especializam na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos. Conforme descrito no Capítulo 5, essas companhias têm uma habilidade única para explorar descobertas de laboratórios acadêmicos e governamentais, e de traduzir esses achados básicos em avanços terapêuticos revolucionários comercialmente bem-sucedidos.

Contudo, tais avanços têm um preço, e o valor ascendente dos medicamentos contribuiu de modo significativo para o aumento inflacionário do custo da assistência à saúde. O desenvolvimento de novos fármacos é muito caro, e para sobreviver e prosperar a *big pharma* precisa pagar os custos do desenvolvimento e comercialização dos medicamentos, dar um retorno de lucro a seus acionistas. Atualmente, uma controvérsia considerável envolve os preços dos remédios. Os críticos alegam que os custos do desenvolvimento e da comercialização são altamente inflacionados por atividades de *marketing*, que podem consumir 25% ou mais do orçamento de uma companhia em propaganda e outros esforços promocionais. Além disso, historicamente, as margens de lucro da grande indústria farmacêutica têm excedido todas as outras indústrias por um fator significativo. Finalmente, os esquemas de preços de muitos fármacos variam drasticamente de um país para outro, onde as grandes organizações podem negociar preços favoráveis e as pequenas, não. Alguns países já abordaram essas desigualdades, e parece provável que todos os países terão que fazê-lo durante as próximas décadas.

PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA

A NATUREZA DOS FÁRMACOS

No senso mais geral, um fármaco pode ser definido como qualquer substância que altera a função biológica por meio de suas ações químicas. Na maioria dos casos, a molécula do fármaco interage como um **agonista** (ativador) ou **antagonista** (inibidor) com uma molécula específica no sistema biológico que desempenha um papel regulador. Essa molécula-alvo é chamada de **receptor**. A natureza dos receptores é tratada de forma mais completa no Capítulo 2. Em um número muito pequeno de casos, fármacos conhecidos como **antagonistas químicos**

interagem diretamente com outros fármacos, ao passo que poucos fármacos (agentes osmóticos) interagem quase exclusivamente com moléculas de água. Fármacos podem ser sintetizados dentro do corpo (p. ex., **hormônios**) ou ser produtos químicos *não* sintetizados no corpo (i.e., **xenobióticos**, do grego *xenos*, que significa "estrangeiro"). **Venenos** são fármacos com efeitos quase que exclusivamente maléficos. Entretanto, Paracelsus (1493-1541) fez a declaração famosa de que "a dose faz o veneno", significando que qualquer substância pode ser prejudicial se tomada na dosagem errada. **Toxinas** costumam ser definidas como venenos de origem biológica, sintetizados por plantas ou animais, em contraste com os venenos inorgânicos, como o chumbo e o arsênico.

Para interagir quimicamente com seu receptor, uma molécula de fármaco deve ter o tamanho, a carga elétrica, o formato e a composição atômica apropriados. Além disso, um fármaco com frequência é administrado em uma localização distante de seu sítio de ação pretendido (p. ex., uma pílula dada por via oral para aliviar uma dor de cabeça). Portanto, um medicamento útil deve ter as propriedades necessárias para ser transportado de seu sítio de administração para o sítio de ação. Finalmente, um fármaco prático deve ser inativado ou excretado do corpo em uma velocidade razoável, de modo que suas ações tenham duração apropriada.

A natureza física dos fármacos

Os fármacos podem ser sólidos à temperatura ambiente (p. ex., ácido acetilsalicílico, atropina), líquidos (p. ex., nicotina, etanol) ou gasosos (p. ex., óxido nitroso). Esses fatores determinam a melhor via de administração. As vias de administração mais comuns são descritas na Tabela 3-3. As várias classes de compostos orgânicos — carboidratos, proteínas, lipídeos e seus componentes — estão todas representadas na farmacologia. Como notado anteriormente, oligonucleotídeos, na forma de segmentos pequenos de RNA, têm entrado em estudos clínicos e estão no limiar de introdução à terapêutica.

Inúmeros fármacos úteis ou perigosos são elementos inorgânicos, como lítio, ferro e metais pesados. Muitos fármacos orgânicos são ácidos ou bases fracos. Esse fato tem implicações importantes para o modo como são manipulados pelo corpo, porque diferenças de pH nos vários compartimentos do corpo podem alterar o grau de ionização de tais fármacos (ver o texto que se segue).

Tamanho do fármaco

O tamanho molecular dos fármacos varia de muito pequeno (íon de lítio, PM (MW* 7) a muito grande (p. ex., alteplase [t-PA], uma proteína de PM 59.050). Entretanto, a maioria dos fármacos tem pesos moleculares entre 100 e 1.000. O limite inferior desta faixa estreita provavelmente é estabelecido pelas necessidades de especificidade de ação. Para ter um bom "encaixe" a um só tipo de receptor, uma molécula de fármaco deve ser suficientemente peculiar em forma, carga e outras propriedades, para impedir que ele se ligue a outros receptores. Para conseguir tal ligação seletiva, parece que, na maioria dos casos, uma molécula deve ter, no mínimo, 100 unidades PM de tamanho. O limite superior do peso molecular é determinado sobretudo pelo seguinte requisito: os fármacos devem ser capazes de se mover dentro do corpo (p. ex., do sítio de administração ao de ação). Fármacos muito maiores que PM 1.000 não se difundem de imediato entre compartimentos do corpo (ver "Permeação", adiante). Por isso, fármacos muito grandes (geralmente proteínas) com frequência devem ser administrados diretamente no compartimento onde têm seu efeito. No caso da alteplase, uma enzima que dissolve coágulos, o fármaco é administrado diretamente no compartimento vascular por infusão intravenosa ou intra-arterial.

Reatividade dos fármacos e ligações fármaco-receptor

Os fármacos interagem com receptores por meio de forças químicas ou ligações. Estas são de três tipos principais: **covalentes, eletrostáticas** e **hidrofóbicas**. As ligações covalentes são muito fortes e, em vários casos, irreversíveis em condições biológicas. Assim, a ligação covalente formada entre o grupo acetila do ácido acetilsalicílico e a ciclo-oxigenase, seu alvo enzimático nas plaquetas, não é facilmente desfeita. O efeito bloqueador de plaquetas do ácido acetilsalicílico dura por muito tempo depois de o ácido acetilsalicílico livre ter desaparecido da corrente sanguínea (cerca de 15 minutos) e só é revertido pela síntese de enzima nova em novas plaquetas, processo que leva vários dias. Outros exemplos de fármacos altamente reativos, formadores de ligações covalentes, são os agentes alquilantes do DNA usados na quimioterapia do câncer para interromper a divisão celular no tumor.

A ligação eletrostática é muito mais comum do que a covalente nas interações entre fármacos e receptores. As ligações eletrostáticas variam desde laços relativamente fortes entre moléculas iônicas com carga permanente a ligações de hidrogênio mais fracas, e interações de dipolo induzido muito fracas, como forças de van der Waals e fenômenos semelhantes. As ligações eletrostáticas são mais fracas do que as ligações covalentes.

As ligações hidrofóbicas em geral são muito fracas e, provavelmente, importantes nas interações entre fármacos com alta lipossolubilidade e lipídeos das membranas celulares, bem como, talvez, na interação de fármacos com as paredes internas de "bolsas" de receptores.

A natureza específica de uma ligação particular de receptor de fármaco tem menor importância prática do que o fato de que fármacos que se prendem por meio de ligações fracas a seus receptores geralmente são mais seletivos do que os fármacos que se prendem por meio de ligações muito fortes. Isso ocorre porque ligações fracas requerem um encaixe muito preciso do fármaco a seu receptor para que aconteça uma interação. Somente poucos tipos de receptores têm probabilidade de prover um encaixe tão preciso para uma estrutura de fármaco em particular. Assim, caso se desejasse desenhar um fármaco de ação curta altamente seletivo para um receptor específico, seriam evitadas as moléculas altamente reativas que constituíssem ligações covalentes e, em vez disso, escolhidas as que formassem ligações mais fracas.

Poucas substâncias são quase completamente inertes no sentido químico, não obstante têm efeitos farmacológicos significativos. Por exemplo, o xenônio, um gás "inerte", tem efeitos anestésicos em pressões elevadas.

Formato do fármaco

O formato da molécula de um fármaco deve ser tal que permita a aglutinação a seu sítio receptor por meio das ligações que acabaram de ser descritas. Em uma ótima condição, o formato do fármaco é complementar ao do sítio receptor, do mesmo modo

* N. de T. MW = *molecular weight* (peso molecular).

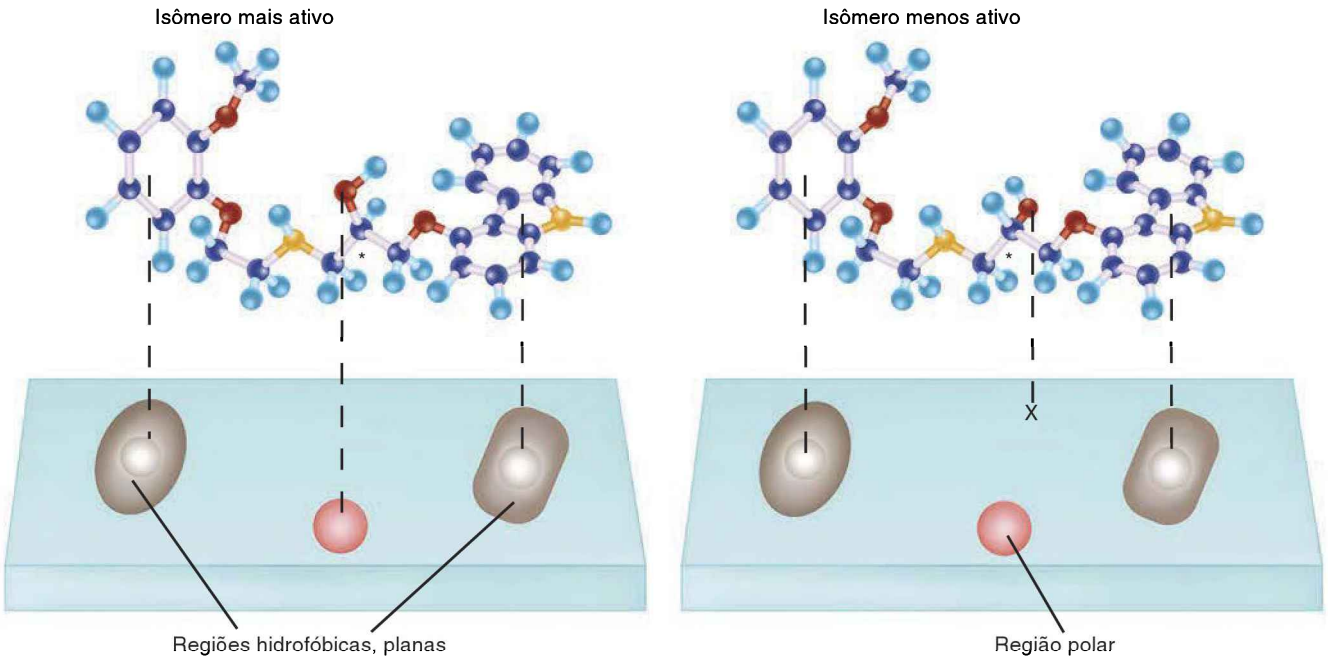


FIGURA 1-2 Ilustração da impossibilidade de superposição dos dois estereoisômeros de carvedilol sobre o receptor β. A "superfície do receptor" foi grosseiramente simplificada. O carbono central quiral é denotado por um asterisco. Um dos dois isômeros se encaixa muito bem na configuração tridimensional do sítio de ligação da molécula do β-adrenoceptor (*esquerda*), e três grupos, inclusive uma metade polar importante (um grupo hidroxila, indicado pela linha tracejada central), ligam-se a áreas-chave da superfície. O isômero menos ativo não pode orientar todas as três áreas de ligação para a superfície do receptor (*direita*). (Molécula gerada por meio de Jmol, uma fonte aberta Java para visão de estruturas químicas em 3D [http://jmol.sourceforge.net/] com dados de DrugBank [http://www.drugbank.ca].)

que uma chave é complementar a uma fechadura. Além disso, o fenômeno da **quiralidade (estereoisomerismo)** é tão comum em biologia, que mais da metade dos fármacos úteis são moléculas quirais; isto é, existem como pares enantioméricos. Fármacos com dois centros assimétricos têm quatro diastereômeros (p. ex., efedrina, um fármaco simpatomimético). Na maioria dos casos, um desses enantiômeros é muito mais potente do que seu enantiômero imagem de espelho, refletindo um melhor encaixe à molécula do receptor. Se imaginarmos que o sítio receptor é como uma luva na qual a molécula do fármaco deve caber para provocar seu efeito, ficará claro porque um fármaco "orientado para a esquerda" é mais efetivo em se ligar a um receptor orientado para a esquerda do que a seu enantiômero orientado para a direita.

O enantiômero mais ativo em um tipo de sítio receptor pode não ser o mais ativo em outro, que pode, por exemplo, ser responsável por algum outro efeito. O carvedilol, um medicamento que interage com receptores adrenérgicos, tem um centro quiral único e, portanto, dois enantiômeros (Figura 1-2, Tabela 1-1). Um desses enantiômeros, o isômero *(S)*(−), é um potente bloqueador β-receptor. O isômero *(R)*(+) é 100 vezes mais fraco no receptor β. Entretanto, os isômeros são aproximadamente equipotentes como bloqueadores de receptor α. A cetamina é um anestésico intravenoso. O enantiômero (+) é um anestésico mais potente e menos tóxico do que o enantiômero (−). Infelizmente, o fármaco ainda é usado como mistura racêmica.

Por fim, como as enzimas em geral são estereosseletivas, um enantiômero de um fármaco com frequência é mais suscetível do que o outro a enzimas metabolizadoras de fármacos. Em consequência, a duração da ação de um enantiômero pode ser bastante diferente da do outro. De modo semelhante, os transportadores de fármacos podem ser estereosseletivos.

Infelizmente, a maioria dos estudos de eficácia clínica e eliminação de medicamentos em seres humanos tem sido realizada com misturas racêmicas dos fármacos em vez de com os enantiômeros separados. No presente, somente uma pequena porcentagem dos fármacos quirais usados clinicamente é comercializada como o isômero ativo — o restante só está disponível como misturas racêmicas. Como resultado, muitos pacientes recebem doses de medicamentos das quais 50% são menos ativas, inativas ou ativamente tóxicas. Alguns fármacos estão disponíveis tanto na forma racêmica quanto na forma isomérica ativa, pura. Contudo, a esperança de que a administração do enantiômero ativo, puro, diminuísse os efeitos adversos relativos aos produzidos pelas formulações racêmicas ainda não foi firmemente estabelecida. Apesar disso, há interesse crescente, em nível tanto científico quanto regulador, de

TABELA 1-1 Constantes de dissociação (K_d) dos enantiômeros e racemato de carvedilol

Forma de carvedilol	Receptores α (K_d, nmol/L[1])	Receptores β (K_d, nmol/L[1])
Enantiômero *R*(+)	14	45
Enantiômero *S*(−)	16	0,4
Enantiômeros *R,S*(±)	11	0,9

[1] K_d é a concentração para 50% de saturação dos receptores, inversamente proporcional à afinidade do fármaco pelos receptores.

Dados de Ruffolo RR et al.: The pharmacology of carvedilol. Eur J Pharmacol 1990; 38:582.

tornar disponíveis mais fármacos quirais como seus enantiômeros ativos.

Desenho racional de fármacos

O desenho racional de fármacos implica na capacidade de predizer a estrutura molecular de um fármaco com base em informações sobre seu receptor biológico. Até recentemente, nenhum receptor era conhecido em detalhe suficiente para permitir tal desenho do fármaco. Em vez disso, medicamentos foram desenvolvidos por meio do teste aleatório de produtos químicos ou da modificação de fármacos com algum efeito já conhecido (ver Capítulo 5). Entretanto, a caracterização de muitos receptores durante as últimas três décadas tem mudado esse quadro. Uns poucos fármacos em uso atual foram desenvolvidos por meio de desenho molecular baseado no conhecimento da estrutura tridimensional do sítio receptor. Programas de computador que otimizam estruturas de fármacos para encaixar receptores conhecidos de forma interativa estão agora disponíveis. À medida que mais se sabe sobre a estrutura de receptores, o desenho racional de fármacos se torna mais comum.

Nomenclatura de receptores

O sucesso espetacular de maneiras mais novas, mais eficientes, de identificar e caracterizar receptores (ver Capítulo 2) tem resultado em uma variedade de sistemas diferentes, algumas vezes confusos, para nomeá-los. Por sua vez, isso tem levado a inúmeras sugestões com relação a métodos mais racionais de nomear receptores. O leitor interessado encontra detalhes nos esforços do Comitê sobre Nomenclatura de Receptores e Classificação de Fármacos da International Union of Pharmacology (IUPHAR) (relatados em vários números de *Pharmacological Reviews*) e em Alexander SPH, Mathie A, Perers JA: Guide to receptors and channels (GRAC), 4th ed. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (Suppl 1):S1-S254. Essas são as fontes principalmente usadas para nomenclatura de receptores no presente livro.

INTERAÇÕES FÁRMACO-CORPO

As interações entre um fármaco e o corpo são divididas convenientemente em duas classes. As ações do fármaco no corpo são denominadas processos **farmacodinâmicos** (Figura 1-1); os princípios da farmacodinâmica são apresentados em maior detalhe no Capítulo 2. Essas propriedades determinam o grupo em que o fármaco é classificado e desempenham o papel principal na escolha de determinado grupo como a terapia apropriada para um sintoma ou doença em particular. As ações do corpo sobre o fármaco são denominadas processos **farmacocinéticos** e constam nos Capítulos 3 e 4. Os processos farmacocinéticos governam a absorção, distribuição e eliminação de fármacos, e são de grande importância prática na escolha e administração de determinado medicamento para um paciente em particular, por exemplo, alguém com função renal dificultada. Nos parágrafos seguintes, há uma breve introdução à farmacodinâmica e à farmacocinética.

Princípios farmacodinâmicos

A maioria dos fármacos precisa se ligar a um receptor para provocar um efeito. Contudo, no nível celular, a ligação do fármaco é apenas a primeira etapa de uma sequência frequentemente complexa:

- Fármaco (F) + receptor-efetor (R) → complexo fármaco-receptor-efetor → efeito
- F + R → complexo fármaco-receptor → molécula efetora → efeito
- F + R → complexo F – R → ativação de molécula de acoplamento → molécula efetora → efeito
- Inibição do metabolismo de ativador endógeno → ação aumentada do ativador sobre uma molécula efetora → efeito aumentado

A mudança final de função é obtida por um mecanismo **efetor**, o qual pode ser parte da molécula do receptor ou uma molécula separada. Um número muito grande de receptores comunica-se com seus efetores por meio de moléculas de acoplamento, como descrito no Capítulo 2.

A. Tipos de interação fármaco-receptor

Fármacos **agonistas** ligam-se ao receptor e o *ativam* de alguma maneira que provoca o efeito direta ou indiretamente (Figura 1-3A). A ativação do receptor envolve uma mudança de conformação, nos casos que têm sido estudados no nível da estrutura molecular. Alguns receptores incorporam maquinário do efetor na mesma molécula, de modo que a ligação com o fármaco traz o efeito diretamente, por exemplo, abrindo um canal iônico ou causando atividade enzimática. Outros receptores são ligados por meio de uma ou mais moléculas de acoplamento intervenientes a uma molécula efetora separada. Os cinco tipos principais de sistemas de acoplamento fármaco-receptor-efetor são discutidos no Capítulo 2. Os **antagonistas farmacológicos**, ao se ligarem a um receptor, competem e previnem a ligação por outras moléculas. Por exemplo, bloqueadores do receptor de acetilcolina, como atropina, são antagonistas porque impedem o acesso da acetilcolina e fármacos agonistas similares ao sítio receptor de acetilcolina e estabilizam o receptor em seu estado inativo (ou algum estado outro que não o estado ativado de acetilcolina). Esses agentes reduzem os efeitos da acetilcolina e moléculas semelhantes no corpo (Figura 1-3B), mas sua ação pode ser superada pelo aumento da dose do agonista. Alguns antagonistas ligam-se muito fortemente ao sítio receptor, de modo irreversível ou pseudoirreversível, e não podem ser deslocados pelo aumento da concentração do agonista. Diz-se que os fármacos que se ligam à mesma molécula do receptor, mas não impedem a ligação do agonista, atuam **alostericamente** e podem ampliar (Figura 1-3C) ou inibir (Figura 1-3D) a ação da molécula agonista. A inibição alostérica não é superada pelo aumento da dose do agonista.

B. Agonistas que inibem suas moléculas de ligação

Alguns fármacos mimetizam fármacos agonistas inibindo as moléculas responsáveis pelo término da ação de um agonista endógeno. *Inibidores* da acetilcolinesterase, por exemplo, ao tornarem mais lenta a destruição da acetilcolina endógena, causam efeitos colinomiméticos que se assemelham às ações de moléculas *agonistas* colinorreceptoras, embora os inibidores da colinesterase não se liguem, ou só se liguem incidentalmente, aos receptores de colina (ver Capítulo 7). Como ampliam os efeitos de ligantes agonistas liberados fisiologicamente, seus

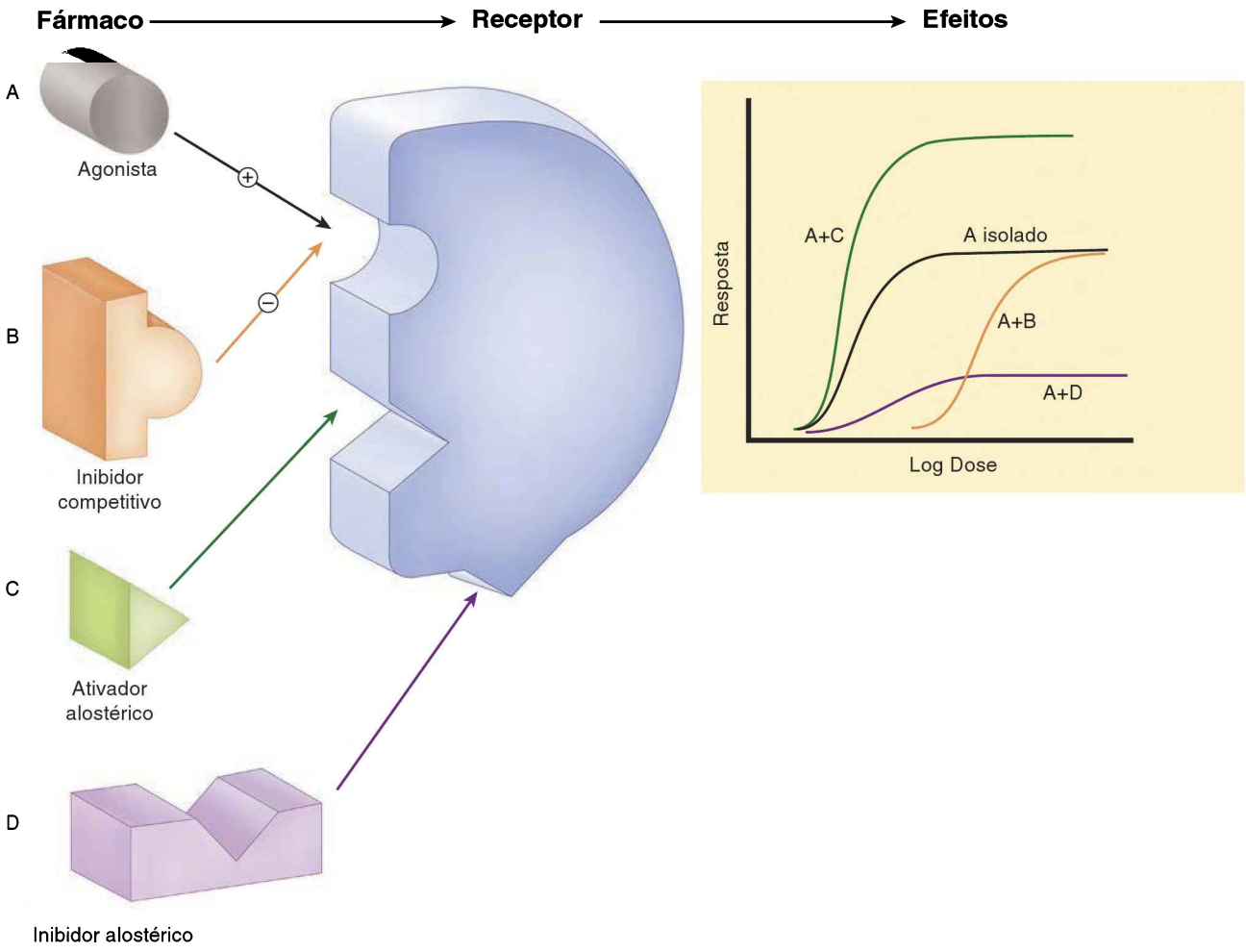


FIGURA 1-3 Interações entre fármacos e receptores. Os efeitos resultantes de tais interações estão diagramados nas curvas de resposta de dose à direita. Os fármacos que alteram a resposta agonista podem (**A**) ativar o sítio de ligação agonista ou competir com o agonista (inibidores competitivos, **B**) aumentar ou (**C**) diminuir (**D**) a resposta do agonista. Ativadores alostéricos (**C**) podem aumentar a eficácia do agonista ou sua afinidade de ligação. A curva mostrada reflete um aumento em eficácia; o aumento em afinidade resultaria em um desvio da curva para a esquerda.

efeitos às vezes são mais seletivos e menos tóxicos do que os dos agonistas exógenos.

C. Agonistas, agonistas parciais e agonistas inversos

A Figura 1-4 descreve um modelo útil de interação fármaco-receptor. Como indicado, postula-se que o receptor existe na forma inativa (R_i), não funcional, e na forma ativada (R_a). Considerações termodinâmicas indicam que, mesmo na ausência de algum agonista, parte do *pool* receptor deve existir na forma R_a em algum tempo e produzir o mesmo efeito fisiológico da atividade induzida por agonista. Tal efeito, ocorrendo na ausência do agonista, é denominado **atividade constitutiva**. Agonistas são aqueles fármacos que têm uma afinidade muito maior pela configuração R_a e a estabilizam, de modo que uma grande porcentagem do *pool* total reside na fração R_a – F e um grande efeito é produzido. O reconhecimento da atividade constitutiva depende da densidade do receptor, da concentração de moléculas de acoplamento (se for um sistema acoplado) e do número de efetores no sistema.

Muitos fármacos agonistas, quando administrados em concentrações suficientes para saturar o *pool* receptor, ativam seus sistemas receptor-efetor à extensão máxima da capacidade do sistema, isto é, causam um desvio de quase todo o *pool* receptor para o *pool* R_a – F. Tais fármacos são denominados **agonistas totais**. Outros fármacos, chamados de **agonistas parciais**, ligam-se aos mesmos receptores e os ativam do mesmo modo, mas não evocam uma resposta tão grande, não importa quão alta seja a concentração. No modelo da Figura 1-4, agonistas parciais não estabilizam a configuração R_a tão completamente como os agonistas totais, de modo que uma fração significativa de receptores existe no *pool* R_i – F. Diz-se que tais fármacos têm baixa **eficácia intrínseca**. Assim, o pindolol, um agonista parcial β-adrenoceptor, pode atuar ou como agonista (se nenhum agonista total estiver presente) ou como antagonista (se um agonista total como a epinefrina [adrenalina] estiver presente). (Ver Capítulo 2.) A eficácia intrínseca não depende de afinidade (como mensurada usualmente) pelo receptor.

No mesmo modelo, explica-se a ação antagonista convencional como fixadora das frações de R_i e R_a ligadas ao fármaco nas mesmas quantidades relativas que na ausência de qualquer fármaco. Nessa situação, nenhuma mudança será observada, de modo que o fármaco parecerá sem efeito. Entretanto, a presença do antagonista no sítio receptor bloqueará o acesso de

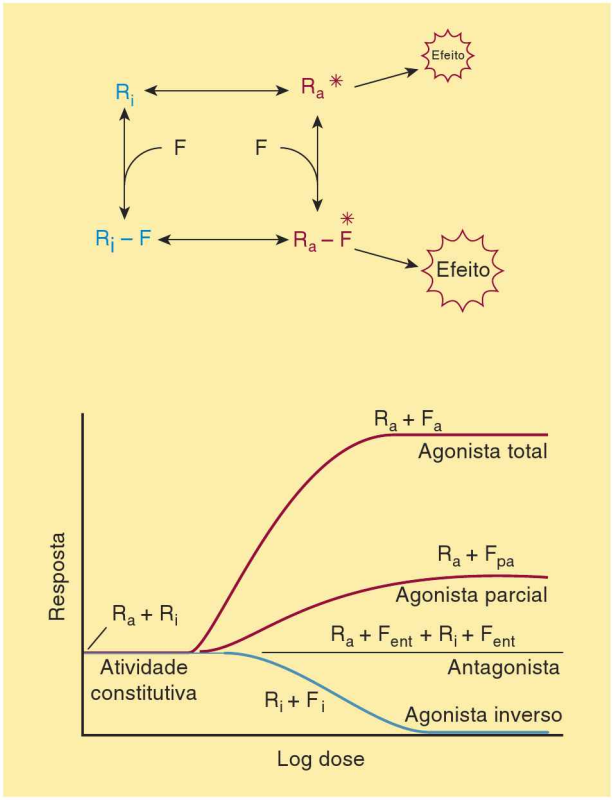


FIGURA 1-4 Modelo de interação fármaco-receptor. O receptor é capaz de assumir duas conformações. Na conformação R_i, é inativo e não produz efeito algum, mesmo quando combinado a uma molécula de fármaco. Na conformação R_a, o receptor ativa mecanismos a jusante que produzem um pequeno efeito observável, mesmo na ausência do fármaco (atividade constitutiva). Na ausência de fármacos, as duas isoformas estão em equilíbrio, e a forma R_i é favorecida. Os fármacos agonistas totais convencionais têm uma afinidade muito mais alta pela conformação R_a, e assim a ação de massa favorece a formação do complexo R_a – F, com um efeito observado muito maior. Os fármacos agonistas parciais têm uma afinidade intermediária tanto com a forma R_i quanto com R_a. Os antagonistas convencionais, de acordo com esta hipótese, têm afinidade igual com ambas as formas de receptores e mantêm o mesmo nível de atividade constitutiva. Os agonistas inversos, por outro lado, têm uma afinidade muito mais alta com a forma R_i, reduzem a atividade constitutiva e podem produzir um resultado fisiológico contrastante.

agonistas ao receptor e prevenirá o efeito agonista habitual. Chama-se tal ação bloqueadora de **antagonismo neutro**.

O que acontecerá se um fármaco tiver uma afinidade muito mais forte pelo estado R_i do que pelo R_a e estabilizar uma grande fração do *pool* R_i – F? Neste cenário, o fármaco reduzirá qualquer atividade constitutiva, resultando assim em efeitos opostos aos produzidos por agonistas convencionais àquele receptor. Tais fármacos têm sido designados como **agonistas inversos** (Figura 1-4). Um dos melhores exemplos documentados de tal sistema é o receptor-efetor do ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$) (um canal de cloreto) no sistema nervoso. Esse receptor é ativado pelo GABA transmissor endógeno e causa inibição de células pós-sinápticas. Agonistas convencionais exógenos, como os benzodiazepínicos, também facilitam o sistema receptor-efetor e causam inibição semelhante ao GABA, com sedação como o resultado terapêutico. Essa inibição pode ser bloqueada por antagonistas neutros convencionais, como o flumazenil. Além disso, têm sido encontrados agonistas inversos, que causam ansiedade e agitação, o inverso da sedação (ver Capítulo 22). Agonistas inversos similares têm sido encontrados para β-adrenoceptores, receptores de histamina H_1 e H_2 e vários outros sistemas receptores.

D. Duração da ação do fármaco

O término da ação de um fármaco resulta de um de vários processos. Em alguns casos, o efeito dura somente o tempo pelo qual o fármaco ocupa o receptor, e a dissociação de ambos elimina o efeito automaticamente. Em muitos casos, entretanto, a ação persiste depois de o fármaco haver se dissociado, porque, por exemplo, alguma molécula de acoplamento ainda está presente na forma ativada. No caso de fármacos que se ligam ao sítio receptor de forma covalente, o efeito pode persistir até que o complexo fármaco-receptor seja destruído e novos receptores ou enzimas sejam sintetizados, como descrito anteriormente no caso do ácido acetilsalicílico. Além disso, vários sistemas receptor-efetor incorporam mecanismos de dessensibilização para prevenir ativação excessiva quando moléculas agonistas continuam presentes por períodos longos. (Ver Capítulo 2 para detalhes adicionais.)

E. Receptores e sítios de ligação inertes

Para funcionar como um receptor, uma molécula endógena deve, em primeiro lugar, ser **seletiva** na escolha de ligantes (moléculas de fármacos) aos quais se associar e, em segundo lugar, **mudar sua função** ao se ligar, de maneira tal que a função do sistema biológico (célula, tecido, etc.) seja alterada. A característica de seletividade é necessária para evitar a ativação constante do receptor por ligação promíscua a muitos ligantes diferentes. A capacidade de mudar de função é necessária para que o ligante cause um efeito farmacológico. Entretanto, o corpo contém um vasto arsenal de moléculas capazes de se ligarem a fármacos, e nem todas essas moléculas endógenas são reguladoras. A ligação de um fármaco a uma molécula não reguladora, como a albumina plasmática, não resulta em alguma mudança detectável na função do sistema biológico, razão pela qual essa molécula endógena é chamada de **sítio de ligação inerte**. Tal ligação não é completamente sem significado, entretanto, porque ela afeta a distribuição do fármaco dentro do corpo e determina a quantidade de fármaco livre na circulação. Ambos esses fatores têm importância farmacocinética (ver também Capítulo 3).

Princípios farmacocinéticos

Na terapêutica prática, um fármaco deve ser capaz de alcançar seu sítio pretendido de ação após administração por alguma via conveniente. Em vários casos, a molécula do fármaco ativo é suficientemente lipossolúvel e estável para ser dada como tal. Em outros, contudo, um precursor químico inativo de imediata absorção e distribuição deve ser administrado e, então, convertido ao fármaco ativo por processos biológicos — dentro do corpo. Chama-se tal precursor químico de **pró-fármaco**.

Somente em poucas situações é possível aplicar um medicamento diretamente em seu tecido-alvo (p. ex., aplicação tópica de um agente anti-inflamatório à pele ou membrana mucosa inflamada). O mais comum é a administração do fármaco em um compartimento corporal, como o intestino, do qual se move para seu sítio de ação, em outro compartimento, como

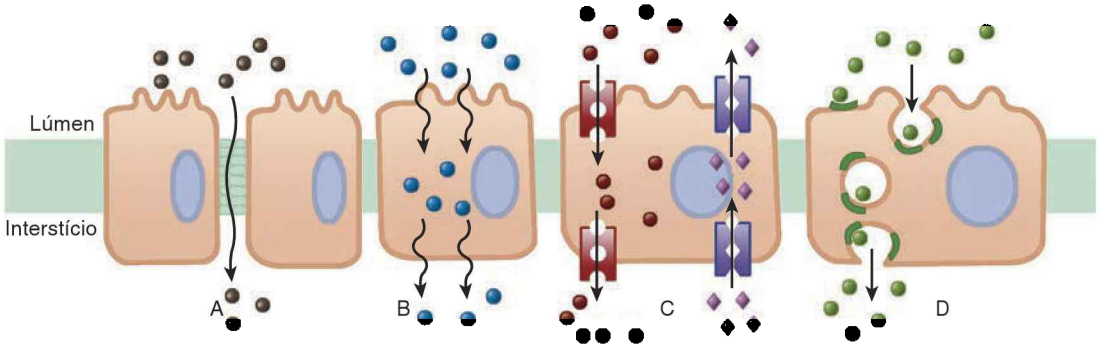


FIGURA 1-5 Mecanismos de permeação de fármacos. Os fármacos podem se difundir passivamente através de canais aquosos nas junções intercelulares (p. ex., junções apertadas) (**A**) ou através de membranas lipídicas celulares (**B**). Fármacos com as características apropriadas são transportados por portadoras para dentro ou para fora das células (**C**). Fármacos muito impermeantes também se ligam a receptores da superfície da célula (sítios de ligação escuros), são engolfados pela membrana celular (endocitose) e liberados dentro da célula, ou expelidos através das vesículas limitadas à membrana para fora da célula para o espaço extracelular (exocitose) (**D**).

o cérebro, no caso de medicação anticonvulsiva. Isso requer que o fármaco seja **absorvido** no sangue a partir de seu sítio de administração e **distribuído** para seu sítio de ação, **permeando** várias barreiras que separam esses compartimentos. Para que um medicamento administrado por via oral produza um efeito no sistema nervoso central, deve permear os tecidos que compõem a parede do intestino, as paredes dos capilares que fazem a perfusão do órgão, e a barreira hematoencefálica, as paredes dos capilares que irrigam o cérebro. Finalmente, depois de provocar seu efeito, o fármaco deve ser **eliminado** a uma velocidade razoável por inativação metabólica, por excreção do corpo ou por uma combinação desses processos.

A. Permeação

A permeação do fármaco sucede por vários mecanismos. A difusão passiva em um meio aquoso ou lipídico é comum, mas há processos ativos no movimento de muitos fármacos, em especial daqueles cujas moléculas são grandes demais para se difundirem de imediato (Figura 1-5).

1. Difusão aquosa — A difusão aquosa ocorre dentro dos maiores compartimentos aquosos do corpo (espaço intersticial, citosol, etc.) e por meio de junções apertadas da membrana epitelial e do revestimento endotelial de vasos sanguíneos, por poros aquosos que — em alguns tecidos — permitem a passagem de moléculas tão grandes quanto PM 20.000-30.000.* (Ver Figura 1-5A.)

A difusão aquosa de moléculas de fármacos em geral é dirigida pelo gradiente de concentração do fármaco em permeância, um movimento ladeira abaixo descrito pela lei de Fick (ver adiante). Moléculas de fármaco que estão ligadas a grandes proteínas do plasma (p. ex., albumina) não permeiam a maioria dos poros aquosos vasculares. Se o fármaco possui carga, seu fluxo também é influenciado por campos elétricos (p. ex., o potencial de membrana e — em partes do néfron — o potencial transtubular).

2. Difusão lipídica — A difusão lipídica é o fator limitante mais importante para permeação do fármaco por causa do grande número de barreiras lipídicas que separam os compartimentos do corpo. Como essas barreiras lipídicas separam compartimentos aquosos, o **coeficiente de partição lipídica:aquosa** de um fármaco determina quão rapidamente a molécula se move entre os meios aquoso e lipídico. No caso de ácidos fracos e bases fracas (que ganham ou perdem prótons ao portarem carga elétrica, de acordo com o pH), a capacidade de se mover do aquoso para o lipídico ou vice-versa varia com o pH do meio, porque moléculas carregadas atraem moléculas de água. A razão da forma lipossolúvel para a forma hidrossolúvel de um ácido fraco ou base fraca é expressa pela equação de Henderson-Hasselbalch (descrita a seguir). Ver Figura 1-5B.

3. Portadoras especiais — Existem moléculas portadoras especiais de muitas substâncias importantes para a função celular e grandes demais, ou demasiado insolúveis em lipídeos, para que se difundam passivamente através de membranas, por exemplo, peptídeos, aminoácidos e glicose. Essas moléculas portadoras provocam movimento por transporte ativo ou difusão facilitada e, ao contrário da difusão passiva, são seletivas, saturáveis e passíveis de inibição. Visto que são ou se parecem com peptídeos, aminoácidos ou açúcares de ocorrência natural, vários fármacos podem usar essas portadoras para atravessar membranas. Ver Figura 1-5C.

Muitas células também contêm portadoras de membrana menos seletivas, especializadas na expulsão de moléculas estranhas. Uma família grande de tais portadoras liga-se ao trifosfato de adenosina (ATP) e é chamada de família ABC (ATP-binding cassette) (cassete que liga ATP). Essa família inclui a **glicoproteína-P**, ou **transportadora de resistência a múltiplos fármacos tipo 1 MDR1**, na sigla em inglês), encontrada no cérebro, nos testículos, em outros tecidos e em algumas células neoplásicas resistentes a medicamentos (Tabela 1-2). Moléculas de transporte semelhantes à família ABC, as transportadoras de **proteína associada à resistência a múltiplos fármacos** (**MRP**, na sigla em inglês), desempenham papéis importantes na excreção de alguns fármacos ou de seus metabólitos para urina e bile, e na resistência de alguns tumores a agentes quimioterápicos. Várias outras famílias transportadoras têm sido identificadas, as quais não se

* Os capilares do cérebro, os testículos e alguns outros tecidos caracterizam-se pela ausência de poros que permitem a difusão aquosa. Também podem conter altas concentrações de bombas de exportação do fármaco (bombas MDR; ver texto). Por isso, esses tecidos são sítios protegidos ou "santuários" contra muitos fármacos circulantes.

TABELA 1-2 Algumas moléculas de transporte importantes em farmacologia

Transportadora	Função fisiológica	Significado farmacológico
NET	Recaptação de norepinefrina da sinapse	Alvo da cocaína e de alguns antidepressivos tricíclicos
SERT	Recaptação de serotonina da sinapse	Alvo de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de alguns antidepressivos tricíclicos
VMAT	Transporte de dopamina e norepinefrina para dentro de vesículas adrenérgicas em terminações nervosas	Alvo da reserpina e da tetrabenazina
MDR1	Transporte de muitos xenobióticos para fora das células	Expressão aumentada confere resistência a certos medicamentos anticâncer; a inibição aumenta níveis sanguíneos de digoxina
MRP1	Secreção de leucotrienos	Confere resistência a certos fármacos anticâncer e antifúngicos

MDR1, proteína 1 de resistência a múltiplos fármacos; MRP1, proteína 1 associada à resistência a múltiplos fármacos; NET, transportadora de norepinefrina; SERT, transportadora de recaptação de serotonina; VMAT, transportadora vesicular de monoaminas.

ligam ao ATP, mas usam gradientes de íons para dirigir o transporte. Algumas dessas (a família portadora de solutos [SLC]) são de particular relevância na captação de neurotransmissores através das membranas de terminações nervosas. Essas últimas portadoras são discutidas em mais detalhe no Capítulo 6.

***4. Endocitose e exocitose* —** Poucas substâncias são tão grandes ou impermeáveis que só podem entrar nas células por endocitose, processo pelo qual a substância liga-se a um receptor da superfície celular, é engolfada pela membrana da célula e carreada para dentro da mesma por compressão da vesícula recém-formada dentro da membrana. A substância pode então ser liberada dentro do citosol por ruptura da membrana da vesícula (Figura 1-5D). Esse processo é responsável pelo transporte da vitamina B_{12} em complexo com uma proteína de ligação (fator intrínseco) por meio da parede do intestino para o sangue. De modo similar, o ferro é transportado em precursores de eritrócitos sintetizadores de hemoglobina em associação com a proteína transferrina. Receptores específicos das proteínas transportadoras devem estar presentes para que o processo funcione.

O processo inverso (exocitose) é responsável pela secreção de várias substâncias pelas células. Por exemplo, armazenam-se muitas substâncias neurotransmissoras, em vesículas presas a membranas nas terminações nervosas, a fim de serem protegidas da destruição metabólica no citoplasma. A ativação apropriada da terminação nervosa causa a fusão da vesícula de armazenamento com a membrana celular e a expulsão de seu conteúdo para o espaço extracelular (ver Capítulo 6).

B. Lei da difusão de Fick

O fluxo passivo de moléculas para baixo em um gradiente de concentração se dá pela lei de Fick:

$$\text{Fluxo (moléculas por unidade de tempo)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{Área} \times \text{Coeficiente de permeabilidade}}{\text{Espessura}}$$

onde C_1 é a concentração mais alta; C_2, a concentração mais baixa; área, a de corte transversal da via de difusão; coeficiente de permeabilidade, uma medida da mobilidade das moléculas do fármaco no meio da via de difusão; e espessura, o comprimento da via de difusão. No caso da difusão lipídica, o coeficiente de partição lipídica:aquosa é um determinante importante da mobilidade do fármaco, porque determina a rapidez com que o fármaco penetra na membrana lipídica a partir do meio aquoso.

C. Ionização de ácidos fracos e bases fracas — equação de Henderson-Hasselbalch

A carga eletrostática de uma molécula ionizada atrai dipolos de água e resulta em um complexo polar, relativamente hidrossolúvel e insolúvel em lipídeos. Como a difusão lipídica depende de solubilidade lipídica relativamente alta, a ionização de fármacos pode reduzir bastante sua capacidade de permear membranas. Uma porcentagem muito grande de fármacos em uso são ácidos fracos ou bases fracas (Tabela 1-3). No caso de fármacos, um ácido fraco é mais bem definido como uma molécula neutra que se dissocia reversivelmente em um ânion (molécula com carga negativa) e um próton (íon de hidrogênio). O ácido acetilsalicílico, por exemplo, dissocia-se como a seguir:

$$C_8H_7O_2COOH \rightleftharpoons C_8H_7O_2COO^- + H^+$$

Ácido acetilsalicílico neutro	Ânion Ácido acetilsalicílico	Próton

Um fármaco considerado uma base fraca pode ser definido como uma molécula neutra capaz de formar um cátion (molécula com carga positiva) por combinação com um próton. A pirimetamina, por exemplo, que é um fármaco antimalárico, sofre o seguinte processo de associação-dissociação:

$$C_{12}H_{11}ClN_3NH_3^+ \rightleftharpoons C_{12}H_{11}ClN_3NH_2 + H^+$$

Cátion de pirimetamina	Pirimetamina neutra	Próton

A forma protonada de um ácido fraco é a forma neutra, mais lipossolúvel, ao passo que a não protonada de uma base fraca é a neutra. A lei da ação das massas exige que tais reações se movam para a esquerda em um ambiente ácido (pH baixo, excesso de prótons disponíveis) e para a direita em um ambiente alcalino. A equação de Henderson-Hasselbalch correlaciona a razão ácido fraco ou base fraca, nas formas protonada ou não protonada, ao pK_a da molécula e ao pH do meio, como a seguir:

$$\text{Log} \frac{\text{(Protonado)}}{\text{(Não protonado)}} = pK_a - pH$$

TABELA 1-3 Constantes de ionização de alguns fármacos comuns

Fármaco	pK_a[1]	Fármaco	pK_a[1]	Fármaco	pK_a[1]
Ácidos fracos		**Bases fracas**		**Bases fracas (*cont.*)**	
Acetazolamida	7,2	Alopurinol	9,4; 12,3[2]	Flufenazina	8,0; 3,9[2]
Ácido acetilsalicílico	3,5	Alprenolol	9,6	Hidralazina	7,1
Ácido etacrínico	2,5	Amilorida	8,7	Imipramina	9,5
Ácido salicílico	3,0	Amiodarona	6,6	Isoproterenol	8,6
Ampicilina	2,5	Anfetamina	9,8	Lidocaína	7,9
Ciprofloxacino	6,1; 8,7[2]	Atropina	9,7	Metadona	8,4
Clorotiazida	6,8; 9,4[2]	Bupivacaína	8,1	Metanfetamina	10,0
Clorpropamida	5,0	Ciclizina	8,2	Metaraminol	8,6
Cromoglicato dissódico	2,0	Clonidina	8,3	Metildopa	10,6
Fenitoína	8,3	Clordiazepóxido	4,6	Metoprolol	9,8
Fenobarbital	7,4	Clorfeniramina	9,2	Morfina	7,9
Furosemida	3,9	Cloroquina	10,8; 8,4	Nicotina	7,9; 3,1[2]
Ibuprofeno	4,4; 5,2[2]	Clorpromazina	9,3	Norepinefrina	8,6
Levodopa	2,3	Cocaína	8,5	Pentazocina	7,9
Metildopa	2,2; 9,2[2]	Codeína	8,2	Pilocarpina	6,9; 1,4[2]
Metotrexato	4,8	Desipramina	10,2	Pindolol	8,6
Paracetamol	9,5	Diazepam	3,0	Pirimetamina	7,0-7,3[3]
Penicilamina	1,8	Difenidramina	8,8	Procaína	9,0
Pentobarbital	8,1	Difenoxilato	7,1	Procainamida	9,2
Propiltiouracila	8,3	Efedrina	9,6	Prometazina	9,1
Sulfadiazina	6,5	Epinefrina	8,7	Propranolol	9,4
Sulfapiridina	8,4	Ergotamina	6,3	Pseudoefedrina	9,8
Teofilina	8,8	Escopolamina	8,1	Quinidina	8,5; 4,4[2]
Tolbutamida	5,3	Estricnina	8,0; 2,3[2]	Salbutamol (albuterol)	9,3
Varfarina	5,0	Fenilefrina	9,8	Terbutalina	10,1
		Fisostigmina	7,9; 1,8[2]	Tioridazina	9,5

[1] O pK_a é aquele pH no qual as concentrações de formas ionizadas e não ionizadas são iguais.

[2] Mais de um grupo ionizável.

[3] Ponto isoelétrico.

Essa equação se aplica a fármacos tanto ácidos quanto alcalinos. A inspeção confirma que, quanto mais baixo o pH em relação ao pK_a, maior será a fração do fármaco na forma protonada. Como a forma sem carga é a mais lipossolúvel, a maior parte de um ácido fraco estará na forma lipossolúvel em pH ácido, ao passo que a maior parte de uma base estará na forma lipossolúvel em pH alcalino.

A aplicação desse princípio é feita na manipulação da excreção do fármaco pelo rim. Quase todos os medicamentos são filtrados pelo glomérulo. Se um fármaco estiver em uma forma lipossolúvel durante sua passagem pelo túbulo renal abaixo, uma fração significativa será reabsorvida por difusão passiva simples. Se a meta for acelerar a excreção do fármaco (p. ex., em um caso de *overdose* de fármaco), é importante prevenir sua reabsorção a partir do túbulo. Isso com frequência é obtido pelo ajuste de pH da urina para se assegurar de que a maior parte do fármaco encontra-se no estado ionizado, como mostrado na Figura 1-6. Em consequência desse efeito de partição, o fármaco é "aprisionado" na urina. Assim, os ácidos fracos em geral são excretados mais rapidamente na urina alcalina; as bases fracas, na urina ácida. Outros líquidos corpóreos nos quais diferenças de pH em relação ao pH do sangue podem causar aprisionamento ou reabsorção são os conteúdos do estômago e intestino delgado, leite da mama, humor aquoso e secreções vaginais e prostáticas (Tabela 1-4).

Conforme sugerido pela Tabela 1-3, um grande número de fármacos são bases fracas. A maioria dessas bases é de moléculas que contêm aminas. O nitrogênio de uma amina neutra tem três átomos associados mais um par de elétrons não compartilhados (ver a exposição que se segue). Os três átomos consistem em um de carbono (designado "R") e dois de hidrogênio (uma **amina primária**), dois de carbono e um de hidrogênio (uma **amina secundária**) ou três átomos de carbono (uma **amina terciária**). Cada uma dessas três formas pode se ligar de forma reversível a um próton com os elétrons não compartilhados. Alguns fármacos têm uma quarta ligação carbono-nitrogênio; estes são **aminas quaternárias**. Contudo, a amina quaternária

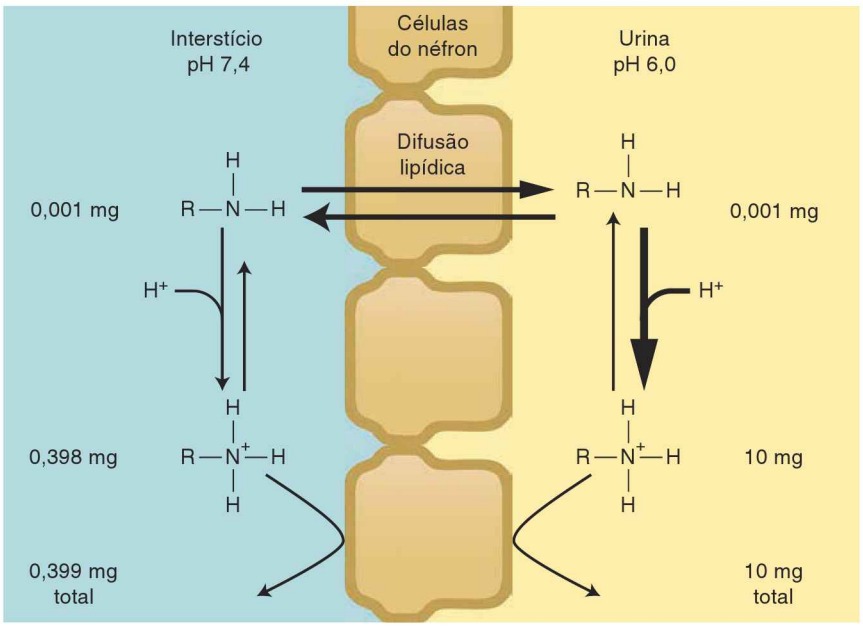
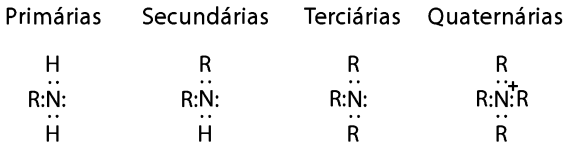


FIGURA 1-6 Aprisionamento de uma base fraca (metanfetamina) na urina quando esta é mais ácida do que o sangue. No caso hipotético ilustrado, a forma difusível não carregada do fármaco equilibrou-se através da membrana, mas a concentração total (carregada somada à não carregada) na urina (mais de 10 mg) é 25 vezes mais alta do que no sangue (0,4 mg).

é permanentemente carregada e não tem elétrons não compartilhados com os quais se ligar a um próton de modo reversível. Portanto, as aminas primárias, secundárias e terciárias podem sofrer protonação reversível e variar sua solubilidade lipídica com o pH, mas as aminas quaternárias sempre estão na forma carregada pobremente lipossolúvel.



GRUPOS DE FÁRMACOS

Aprender cada fato pertinente sobre cada um das muitas centenas de fármacos mencionados neste livro seria uma meta impraticável e, felizmente, desnecessária. Quase todos os vários milhares de fármacos disponíveis podem ser organizados em cerca de 70 grupos. Muitos dos fármacos dentro de cada grupo assemelham-se bastante quanto às ações farmacodinâmicas, bem como quanto às suas propriedades farmacocinéticas. Na maioria dos grupos, um ou mais **protótipos de fármacos** são identificados como típicos das características mais relevantes do grupo. Isso permite a classificação de outros fármacos

TABELA 1-4 Fluidos corpóreos com potencial para "aprisionamento" de fármacos por meio do fenômeno de partição de pH

Fluido corpóreo	Variação de pH	Fluido total: razões de concentração sanguínea de sulfadiazina (ácido, pK, 6,5)[1]	Fluido total: razões de concentração sanguínea para pirimetamina (base, pK, 7,0)[1]
Urina	5,0-8,0	0,12-4,65	72,24-0,79
Leite da mama	6,4-7,6[2]	0,2-1,77	3,56-0,89
Jejuno, conteúdo do íleo	7,5-8,0[3]	1,23-3,54	0,94-0,79
Conteúdo do estômago	1,92-2,59[1]	0,11[1]	85,993-18,386
Secreções prostáticas	6,45-7,4[2]	0,21	3,25-1,0
Secreções vaginais	3,4-4,2[3]	0,11[1]	2.848-452

[1] As razões de fármacos protonados:não protonados em fluidos corpóreos foram calculadas usando-se cada um dos extremos de pH citados; um pH sanguíneo de 7,4 foi usado para a razão sangue:fármaco. Por exemplo, a razão urina:sangue em estado constante de sulfadiazina é de 0,12 em um pH urinário de 5,0; essa razão é de 4,65 em um pH urinário de 8,0. Portanto, a sulfadiazina é aprisionada e excretada com efetividade muito maior na urina alcalina.

[2] Lentner C (editor): *Geigy Scientific Tables*, vol 1, 8th ed. Ciba Geigy, 1981.

[3] Bowman WC, Rand MJ: *Textbook of Pharmacology*, 2nd ed. Blackwell, 1980.

[4] Alteração de razões insignificante dentro da variação fisiológica do pH.

importantes no grupo como variantes do protótipo, de modo que somente o protótipo precisa ser aprendido em detalhe; quanto aos fármacos remanescentes, basta conhecer as diferenças em relação ao protótipo.

FONTES DE INFORMAÇÃO

Aos estudantes que desejam revisar o campo da farmacologia a fim de se prepararem para um exame, recomenda-se *Pharmacology Examination and Board Review*, de Trevor, Katzung e Masters (McGraw-Hill, 2010). Esse livro fornece mais de 1.000 questões e explicações em formato USMLE. Um guia de estudo sucinto é *USMLE Road Map: Pharmacology*, de Katzung e Trevor (McGraw-Hill, 2006). *Road Map* contém inúmeros quadros, figuras, métodos mnemônicos e vinhetas clínicas do tipo USMLE*.

As referências no fim de cada capítulo deste livro foram selecionadas para fornecer revisões de publicações clássicas sobre temas específicos àqueles capítulos. Questões mais detalhadas relativas a pesquisas básicas ou clínicas são mais bem respondidas consultando-se as revistas que tratam de farmacologia geral e especialidades clínicas. Para o estudante e o médico, recomendam-se três periódicos como fontes especialmente úteis de informações atualizadas sobre medicamentos: *The New England Journal of Medicine*, que publica várias pesquisas médicas originais relacionadas com fármacos, assim como revisões frequentes de tópicos em farmacologia; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, que publica breves revisões críticas de terapias novas e antigas, sobretudo farmacológicas; e *Drugs*, que publica revisões extensas sobre fármacos e grupos de fármacos.

Outras fontes de informação pertinentes aos Estados Unidos também devem ser mencionadas. A "bula" consiste em um resumo de informações que o fabricante é obrigado a colocar na embalagem do medicamento prescrito; o *Physician's Desk Reference* é um compêndio de bulas publicado anualmente, com suplementos duas vezes por ano. É vendido em livrarias e distribuído gratuitamente a médicos licenciados. A bula consiste em uma breve descrição da farmacologia do produto. Essa brochura contém muitas informações práticas e também é usada como um meio de desviar a responsabilidade por reações medicamentosas indesejáveis do fabricante para o médico. Portanto, geralmente o fabricante lista todos os efeitos tóxicos já relatados, não importando sua raridade. *Micromedex* é um *website* por assinatura mantido pela Thomson Corporation (http://clinical.thomsonhealthcare.com/products/physicians/). Fornece *downloads* para aparelhos digitais pessoais de assistência, informações *on-line* sobre dosagem e interações de fármacos, e informações toxicológicas. Um manual quadrimestral útil e objetivo que apresenta informações sobre toxicidade de fármacos e interações medicamentosas é *Drug Interactions: Analysis and Management*. Por fim, a FDA mantém um *website* que traz novidades relativas a aprovações recentes de fármacos, retiradas, avisos, etc. O programa de segurança de fármacos MedWatch é um serviço gratuito de notificação por *e-mail* que fornece notícias sobre suspensões de fármacos e alertas da FDA. As assinaturas são obtidas em https://service.govdelivery.com/service/user.html?code=USFDA.

REFERÊNCIAS

Drug Interactions: Analysis and Management (quarterly). Wolters Kluwer Publications.

Pharmacology: Examination & Board Review, 9th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.

Symposium: Allosterism and collateral efficacy. Trends Pharmacol Sci 2007; 28(8):entire issue.

USMLE Road Map: Pharmacology; McGraw-Hill Companies, Inc.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The Medical Letter, Inc.

Farmacologia e genética

No caso em estudo, o paciente ingeriu metanfetamina, uma base fraca, por via intravenosa. Esse fármaco é filtrado livremente no glomérulo, mas pode ser reabsorvido com rapidez no túbulo renal. A administração de cloreto de amônio acidifica a urina, convertendo uma fração maior da forma carregada, protonada, do fármaco, que é mal absorvido e, assim, eliminado mais rapidamente. Nem todos os especialistas recomendam diurese forçada e manipulação do pH urinário depois de *overdose* por metanfetamina, por causa do risco de lesão renal (ver Figura 1-6).

* N. de T. USMLE = United States Medical Licensig Examination (Exame para Licenciamento Médico nos Estados Unidos).

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

2

Receptores de fármacos e farmacodinâmica

Mark von Zastrow, M.D., Ph.D. *

ESTUDO DE CASO

Um homem de 51 anos de idade procura atendimento médico por causa de dificuldade de respirar. O paciente está afebril e normotenso, porém taquipneico. A ausculta do tórax revela sibilos difusos. O médico faz o diagnóstico provisório de asma brônquica e administra epinefrina por injeção intramuscular, melhorando a respiração do paciente após alguns minutos. Foi feita uma radiografia de tórax que não apresentou anormalidades, e na história médica relata-se apenas hipertensão leve, recentemente tratada com propranolol. O médico instrui o paciente a suspender o uso do propranolol e substituir a medicação anti-hipertensiva por verapamil. Por que o médico está correto em suspender o propranolol? Por que o verapamil é uma escolha melhor para o controle da hipertensão neste paciente?

Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos fármacos resultam de suas interações com moléculas do paciente. A maioria dos fármacos atua por associação a macromoléculas específicas, de modo a alterar as atividades bioquímicas e biofísicas das mesmas. Essa ideia, que tem mais de um século de idade, está incorporada no termo **receptor:** o componente de uma célula ou organismo que interage com um fármaco e inicia a cadeia de eventos que leva aos efeitos observados desse fármaco.

Os receptores têm se tornado o foco central de investigação de efeitos de fármacos e de seus mecanismos de ação (farmacodinâmica). O conceito de receptor, estendido a endocrinologia, imunologia e biologia molecular, tem se provado essencial para explicar muitos aspectos de regulação biológica. Vários receptores de fármacos têm sido isolados e caracterizados em detalhe, abrindo assim o caminho para o entendimento preciso da base molecular da ação do fármaco.

O conceito de receptor tem consequências práticas importantes para o desenvolvimento de fármacos e para a tomada de decisões terapêuticas na prática clínica. Tais consequências formam a base para a compreensão das ações e dos usos clínicos de fármacos descritos em quase todos os capítulos deste livro. Elas podem ser resumidas como a seguir:

1. **Os receptores determinam largamente as relações quantitativas entre dose ou concentração de fármacos e efeitos farmacológicos.** A afinidade do receptor para se ligar a um fármaco determina a concentração necessária deste para formar um número significativo de complexos fármaco-receptor, e o número total de receptores pode limitar o efeito máximo que um fármaco produz.
2. **Os receptores são responsáveis pela seletividade da ação do fármaco.** O tamanho, o formato e a carga elétrica molecular de um fármaco determinam se — e com que afinidade — ele se prenderá a um receptor em particular dentro da vasta coleção de sítios de ligação quimicamente diferentes disponíveis em uma célula, tecido ou paciente. Em conformidade, mudanças na estrutura química de um fármaco podem aumentar ou diminuir drasticamente as afinidades de um novo fármaco por classes diferentes de receptores, com alterações resultantes em efeitos terapêuticos e tóxicos.
3. **Os receptores medeiam as ações de agonistas e antagonistas farmacológicos.** Alguns fármacos e muitos ligantes naturais, como hormônios e neurotransmissores, regulam a função de macromoléculas receptoras como **agonistas**; isso significa que eles ativam o receptor para sinalizar como um resultado direto de sua ligação. Alguns agonistas ativam um só tipo de receptor para produzir todas as suas funções biológicas, ao passo que outros promovem seletivamente uma função de receptor mais que outra.

   Outros fármacos atuam como **antagonistas**; isto é, se ligam a receptores, mas não ativam a geração de um sinal; consequentemente, interferem na capacidade de um agonista ativar o receptor. O efeito de um, assim chamado, antagonista "puro" sobre uma célula ou sobre um paciente depende inteiramente de que ele impeça a ligação de moléculas agonistas e bloqueie suas ações biológicas. Outros

* O autor agradece a Henry R. Bourne, M.D., por contribuições importantes a este capítulo.

antagonistas, além de impedirem a ligação de agonistas, suprimem a atividade ("constitutiva") de sinalização basal de receptores. Alguns dos medicamentos mais úteis na medicina clínica são antagonistas farmacológicos.

NATUREZA MACROMOLECULAR DOS RECEPTORES DE FÁRMACOS

A maioria dos receptores são proteínas, presumivelmente porque as estruturas de polipeptídeos fornecem tanto a diversidade necessária quanto a especificidade de forma e carga elétrica. Os receptores variam muito em estrutura e podem ser identificados de várias maneiras. Tradicionalmente, a ligação de fármacos foi usada para identificar ou purificar receptores em extratos de tecidos; por conseguinte, os receptores foram descobertos por meio dos fármacos que se ligam a eles. Entretanto, avanços em biologia molecular e sequenciamento de genoma reverteram essa ordem com efetividade. Atualmente, os receptores estão sendo descobertos pela estrutura prevista, ou por homologia de sequência a outros receptores (conhecidos), e os fármacos que se prendem a eles são desenvolvidos mais tarde pelo uso de métodos químicos de triagem. Esse esforço tem revelado, para muitos fármacos conhecidos, uma diversidade de receptores maior do que previamente antecipado. Isso também tem identificado inúmeros **receptores "órfãos"**, assim chamados porque seus ligantes atualmente são desconhecidos, que talvez sejam alvos úteis para o desenvolvimento de novos fármacos.

Os receptores de fármacos mais bem caracterizados são **proteínas reguladoras**, que medeiam as ações de sinais químicos endógenos, como neurotransmissores, autacoides e hormônios. Essa classe de receptores medeia os efeitos de muitos dos agentes terapêuticos mais úteis. As estruturas moleculares e os mecanismos bioquímicos desses receptores reguladores são descritos em uma seção posterior intitulada "Mecanismos de Sinalização e Ação de Fármacos".

Outras classes de proteínas que têm sido claramente identificadas como receptores de fármacos incluem **enzimas**, que podem ser inibidas (ou, menos comumente, ativadas) por ligação com um fármaco (p. ex., di-hidrofolato redutase, o receptor para o fármaco antineoplásico metotrexato); **proteínas de transporte** (p. ex., Na^+/K^+-ATPase, o receptor de membrana para glicosídeos digitálicos cardioativos) e **proteínas estruturais** (p. ex., tubulina, o receptor para a colchicina, um agente anti-inflamatório).

Este capítulo lida com três aspectos da função de receptores de fármacos, apresentados em ordem crescente de complexidade: (1) receptores como determinantes da relação quantitativa entre a concentração de um fármaco e a resposta farmacológica, (2) receptores como proteínas reguladoras e componentes de mecanismos de sinalização química que fornecem alvos para fármacos importantes e (3) receptores como determinantes-chave dos efeitos terapêuticos e tóxicos de fármacos em pacientes.

Relação entre concentração do fármaco e resposta

A relação entre a dose de um fármaco e a resposta observada clinicamente pode ser complexa. Entretanto, em sistemas *in vitro* cuidadosamente controlados a relação entre concentração de um fármaco e seu efeito com frequência é simples e pode ser descrita com precisão matemática. Essa relação idealizada está por trás das relações mais complexas entre dose e efeito, que ocorrem quando fármacos são dados a pacientes.

Curvas de concentração-efeito e ligação de agonistas a receptores

Mesmo em animais intactos ou pacientes, as respostas a doses baixas de um fármaco geralmente aumentam em proporção direta à dose. À medida que as doses são aumentadas, entretanto, o incremento da resposta diminui; finalmente, podem ser atingidas doses nas quais nenhum aumento adicional de resposta é obtido. Em sistemas idealizados ou *in vitro*, a relação entre concentração do fármaco e efeito é descrita por uma curva hiperbólica (Figura 2-1A), de acordo com a seguinte equação:

$$E = \frac{E_{máx} \times C}{C + EC_{50}}$$

onde E é o efeito observado na concentração C, $E_{máx}$ é a resposta máxima produzida pelo fármaco, e EC_{50} é a concentração do fármaco que produz 50% do efeito máximo.

Essa relação hiperbólica assemelha-se à lei de ação das massas, que descreve a associação entre duas moléculas de uma dada afinidade. Tal semelhança sugere que fármacos agonistas agem por ligação a ("ocupação") uma classe distinta de moléculas biológicas com uma afinidade característica pelo receptor do fármaco. Ligantes reativos do receptor têm sido usados para confirmar o pressuposto de ocupação em muitos sistemas fármaco-receptor. Nesses sistemas, o fármaco ligado a receptores (B) relaciona-se com a concentração de fármaco livre (não ligado) (C), como ilustrado na Figura 2-1B e descrito por uma equação análoga:

$$B = \frac{B_{máx} \times C}{C + K_d}$$

em que $B_{máx}$ indica a concentração total de sítios receptores (i.e., sítios ligados ao fármaco em concentrações infinitamente altas de fármaco livre) e K_d (a constante de equilíbrio de dissociação) representa a concentração de fármaco livre em que se observa metade da ligação máxima. Essa constante caracteriza a afinidade do receptor para ligação com o fármaco de modo recíproco: se K_d estiver baixa, a afinidade de ligação é alta, e vice-versa. A EC_{50} e a K_d podem, mas não precisam, ser idênticas, conforme discutido adiante. Dados de dose-resposta com frequência são apresentados como um gráfico do efeito do fármaco (ordenada) contra o *logaritmo* da dose ou concentração (abscissa). Essa manobra matemática transforma a curva hiperbólica da Figura 2-1 em uma curva sigmoide com uma porção média linear (p. ex., Figura 2-2). Isso expande a escala do eixo de concentração em concentrações baixas (em que o efeito muda rapidamente) e a comprime em concentrações altas (em que o efeito muda lentamente), mas não tem significado biológico ou farmacológico especial.

Acoplamento receptor-efetor e receptores de reserva

Quando um receptor é ocupado por um agonista, a alteração de conformação resultante consiste apenas na primeira de muitas

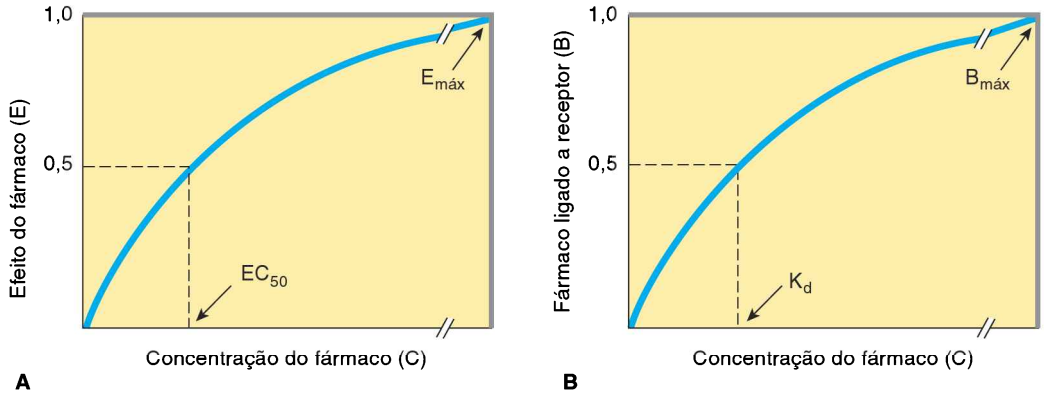


FIGURA 2-1 Relações entre concentração e efeito do fármaco (**A**) ou fármaco ligado a receptor (**B**). As concentrações do fármaco em que o efeito ou a ocupação do receptor está na metade do máximo são indicadas por EC_{50} e K_d, respectivamente.

etapas geralmente necessários à produção de uma resposta farmacológica. O processo de transdução que liga a ocupação de receptores por fármaco e a resposta farmacológica costuma ser designado como **acoplamento**. A eficiência relativa do acoplamento de ocupação-resposta é determinada em parte pela mudança de conformação inicial no receptor; assim, os efeitos de agonistas totais podem ser considerados como acoplados mais de maneira eficiente à ocupação de receptor do que os efeitos de agonistas parciais (descritos no texto a seguir). A eficiência do acoplamento também é determinada pelos eventos bioquímicos que fazem a transdução de ocupação do receptor em resposta celular. Algumas vezes, o efeito biológico do fármaco está relacionado linearmente com o número de receptores ligados. Isso tende a ser verdadeiro quanto a canais de íons regulados por fármacos, por exemplo, em que a corrente de íons produzida é diretamente proporcional ao número de receptores (canais de íon) ligados. Em outros casos, a resposta biológica é uma função mais complexa da ligação do fármaco a receptores. Isso com frequência é verdadeiro para receptores ligados a cascatas enzimáticas de transdução de sinais, por exemplo, em que a resposta biológica com frequência aumenta de forma desproporcional ao número de receptores ocupados pelo fármaco.

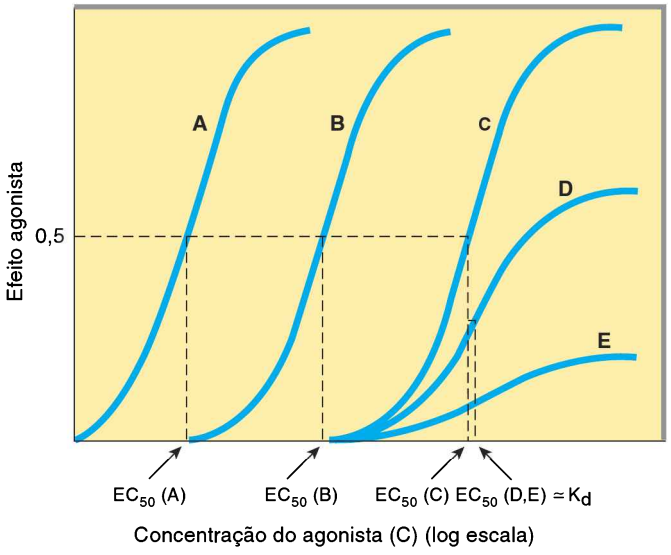


FIGURA 2-2 Transformação logarítmica do eixo da dose e demonstração experimental de receptores de reserva, usando concentrações diferentes de um antagonista irreversível. A curva **A** mostra a resposta do agonista na ausência de antagonista. Depois do tratamento com uma concentração baixa de antagonista (curva **B**), a curva é desviada para a direita. Contudo, a capacidade de resposta máxima é preservada, porque os receptores disponíveis remanescentes ainda excedem o número necessário. Na curva **C**, produzida depois do tratamento com uma concentração maior do antagonista, os receptores disponíveis não estão mais "de reserva"; são suficientes apenas para mediar uma resposta máxima não diminuída. Concentrações ainda mais altas do antagonista (curvas **D** e **E**) reduzem o número de receptores disponíveis ao ponto em que a resposta máxima é diminuída. A EC_{50} aparente do agonista nas curvas **D** e **E** pode se aproximar da K_d que caracteriza a afinidade de ligação do agonista pelo receptor.

Muitos fatores contribuem para o acoplamento ocupação-resposta não linear e, com frequência, só são compreendidos em parte. O conceito de **receptores "de reserva"**, independentemente do mecanismo bioquímico preciso envolvido, pode nos ajudar a pensar sobre esses efeitos. Diz-se que receptores são "reserva" para uma dada resposta farmacológica se é possível provocar uma resposta biológica máxima em uma concentração de agonista que não resulta na ocupação do complemento completo de receptores disponíveis. Experimentalmente, demonstram-se receptores de reserva pelo uso de antagonistas irreversíveis, para impedir a ligação de agonista a uma proporção de receptores disponíveis e mostrar que altas concentrações do agonista ainda podem produzir uma resposta máxima não diminuída (Figura 2-2). Assim, a mesma resposta inotrópica máxima do músculo cardíaco às catecolaminas pode ser provocada mesmo em condições em que 90% dos adrenoceptores β estejam ocupados por um antagonista quase irreversível. Em conformidade, considera-se que as células miocárdicas contêm uma grande proporção de adrenoceptores β de reserva.

Como explicar o fenômeno de receptores de reserva? No exemplo do adrenoceptor β, a ativação do receptor promove a ligação do trifosfato de guanosina (GTP) a uma proteína de sinalização intermediária, e a ativação desta pode durar muito mais do que a interação agonista-receptor (ver a seção seguinte sobre "Proteínas G e Mensageiros secundários"). Em tal caso, a situação de "reserva" dos receptores é *temporária*. A resposta máxima pode ser provocada por ativação de relativamente poucos receptores, porque a resposta iniciada por um evento

de ligação individual ligante-receptor persiste mais longamente do que o próprio evento de ligação.

Em outros casos, nos quais não se compreende o mecanismo bioquímico, imagina-se que os receptores podem ser *sobressalentes em número*. Se a concentração ou quantidade de componentes celulares outros que não os receptores limitam o acoplamento de ocupação de receptores à resposta, então a resposta máxima pode ocorrer sem ocupação de todos os receptores. Assim, a sensibilidade de uma célula ou de um tecido a uma concentração particular do agonista depende não somente da *afinidade* do receptor para ligação com o agonista (caracterizada pela K_d), mas também do *grau de situação de reserva* — o número total de receptores presentes em comparação com o número realmente necessário para se provocar uma resposta biológica máxima.

O conceito de receptores de reserva é muito útil clinicamente, porque permite que se pense com precisão sobre os efeitos da dosagem do fármaco sem necessidade de se considerarem detalhes bioquímicos da resposta de sinalização. A K_d da interação agonista-receptor determina que fração ($B/B_{máx}$) do total de receptores será ocupada em uma dada concentração (C) livre do agonista, independentemente da concentração do receptor:

$$\frac{B}{B_{máx}} = \frac{C}{C + K_d}$$

Imagine uma célula responsiva com quatro receptores e quatro efetores. Aqui, o número de efetores não limita a resposta máxima, e os receptores *não* sobressalentes em número. Consequentemente, um agonista presente em uma concentração igual à K_d ocupa 50% dos receptores, e metade dos efetores é ativada, produzindo metade da resposta máxima (i.e., dois receptores estimulam dois efetores). Agora imagine que o número de receptores aumenta em 10 vezes para 40 receptores, mas que o número total de efetores permanece constante. A maioria dos receptores está agora em número de reserva. Como resultado, uma concentração muito mais baixa do agonista é suficiente para ocupar 2 dos 40 receptores (5% dos receptores), e esta mesma concentração baixa do agonista é capaz de provocar metade da resposta máxima (dois de quatro efetores ativados). Assim, é possível mudar a sensibilidade dos tecidos com receptores de reserva trocando o número de receptores.

Antagonistas competitivos e irreversíveis

Antagonistas de receptores prendem-se a estes, mas não os ativam. A ação primária dos antagonistas é impedir que agonistas (outros fármacos ou moléculas reguladoras endógenas) ativem os receptores. Alguns antagonistas (assim chamados "agonistas inversos", ver Capítulo 1), também reduzem a atividade do receptor abaixo dos níveis basais observados na ausência do ligante ligado. Os antagonistas são divididos em duas classes, conforme *competem reversivelmente* ou não com agonistas para se ligarem a receptores.

Na presença de uma concentração fixa do agonista, concentrações crescentes de um **antagonista competitivo** reversível inibem progressivamente a resposta ao agonista; altas concentrações do antagonista impedem por completo a resposta. Inversamente, concentrações do agonista elevadas o suficiente podem superar o efeito de uma dada concentração do antagonista; isto é, o $E_{máx}$ do agonista permanece o mesmo em qualquer concentração fixa do antagonista (Figura 2-3A). Como o antagonismo é competitivo, a presença do antagonista aumenta a concentração necessária do agonista para um dado grau de resposta, e, assim, a curva de concentração-efeito do agonista é desviada para a direita.

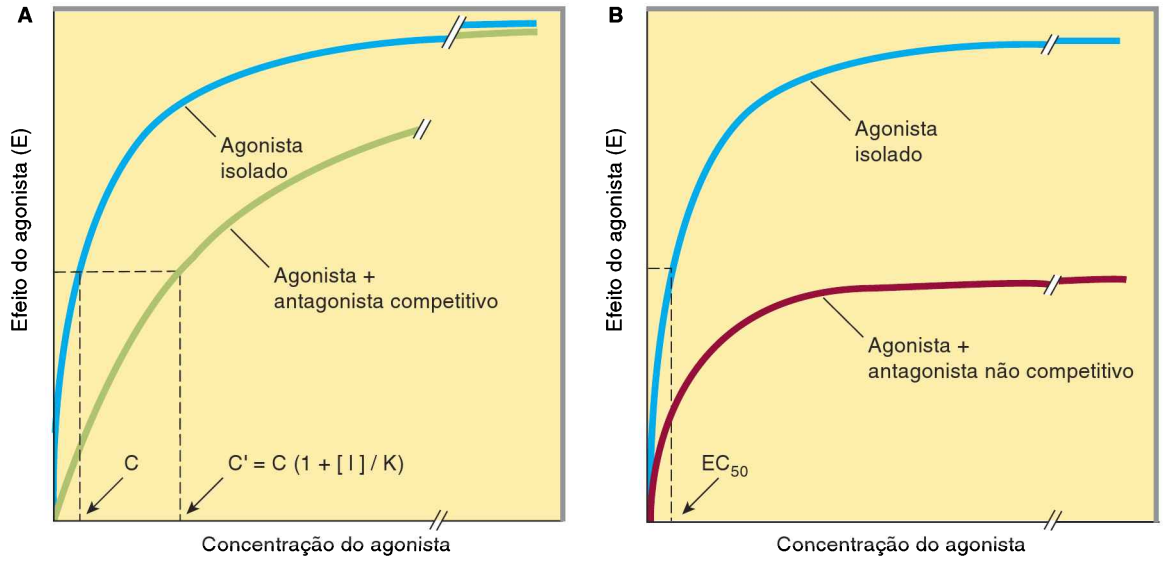


FIGURA 2-3 Mudanças em curvas de efeito da concentração de agonista produzidas por um antagonista competitivo (**A**) ou por um antagonista irreversível (**B**). Na presença de um antagonista competitivo, concentrações mais altas do agonista são necessárias à produção de um dado efeito; assim, a concentração do agonista (C') necessária a um determinado efeito na presença da concentração (I) de um antagonista é desviada para a direita, como mostrado. Altas concentrações do agonista podem suplantar a inibição por um antagonista competitivo. Esse não é o caso com um antagonista irreversível (ou não competitivo), que reduz o efeito máximo obtido pelo agonista, embora não modifique sua EC_{50}.

A concentração (C') de um agonista necessária à produção de um dado efeito na presença de uma concentração fixa ([I]) de antagonista competitivo é maior do que a concentração do agonista (C) necessária à produção do mesmo efeito na ausência do antagonista. A razão dessas duas concentrações de agonista (razão de dose) está relacionada com a constante de dissociação (K_i) do antagonista pela equação de Schild:

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

Os farmacologistas com frequência usam tal relação para determinar a K_i de um antagonista competitivo. Mesmo sem conhecimento da relação entre ocupação do receptor pelo agonista e resposta, a K_i pode ser determinada de maneira simples e acurada. Como mostrado na Figura 2-3, as curvas concentração-resposta são obtidas na presença e na ausência de uma concentração fixa do antagonista competitivo; a comparação das concentrações do agonista necessárias à produção de graus idênticos de efeito farmacológico nas duas situações revela a K_i do antagonista. Se C' é duas vezes C, por exemplo, então $[I] = K_i$.

Para o clínico, essa relação matemática tem duas implicações terapêuticas importantes:

1. O grau de inibição produzido por um antagonista competitivo depende da concentração do antagonista. O propranolol, antagonista competitivo de adrenoceptor β, representa um exemplo útil. Os pacientes que recebem uma dose fixa deste fármaco exibem uma variação ampla de concentrações plasmáticas, devido a diferenças individuais na depuração do propranolol. Em consequência, os efeitos inibidores sobre respostas fisiológicas à norepinefrina e epinefrina (agonistas endógenos de receptores adrenérgicos) variam bastante, e a dose do propranolol deve ser ajustada de acordo com tal variação.
2. A resposta clínica a um antagonista competitivo depende da concentração do agonista que compete pela ligação a receptores. Novamente, o propranolol fornece um exemplo útil: quando este fármaco é administrado em doses moderadas suficientes para bloquear o efeito de níveis basais do neurotransmissor norepinefrina (noradrenalina), a frequência cardíaca em repouso diminui. Contudo, o aumento na liberação de norepinefrina e epinefrina (adrenalina) que ocorre com o exercício, alterações posturais ou estresse emocional pode ser suficiente para suplantar esse antagonismo competitivo. Em conformidade, a mesma dose de propranolol pode ter pouco efeito nessas condições, assim alterando a resposta terapêutica.

Alguns antagonistas de receptores ligam-se ao receptor de maneira **irreversível** ou quase irreversível, pela formação de uma ligação ou covalente com o receptor ou ligante de maneira tão firme que, para propósitos práticos, o receptor fica indisponível para se ligar ao agonista. Depois de ocupada alguma proporção de receptores por um tal antagonista, o número remanescente de receptores desocupados pode ser baixo demais para que o agonista (mesmo em altas concentrações) provoque uma resposta comparável à resposta máxima anterior (Figura 2-3B). Entretanto, se receptores de reserva estiverem presentes, uma dose mais baixa de um antagonista irreversível pode deixar receptores desocupados bastantes para permitir a consecução da resposta máxima ao agonista, embora uma concentração mais alta do agonista seja necessária (Figura 2-2B e C; ver "Acoplamento receptor-efetor e receptores de reserva").

Do ponto de vista terapêutico, os antagonistas irreversíveis apresentam vantagens e desvantagens distintas. Quando houver ocupado o receptor, o antagonista irreversível não precisará estar presente na forma não ligada para inibir respostas ao agonista. Em consequência, a duração da ação de tal antagonista irreversível será relativamente independente de sua própria velocidade de eliminação e mais dependente da velocidade de renovação das moléculas receptoras.

A fenoxibenzamina, um antagonista adrenoceptor α irreversível, é usada para controlar a hipertensão causada por catecolaminas liberadas do feocromocitoma, um tumor da medula suprarrenal. Se a administração de fenoxibenzamina diminuir a pressão sanguínea, o bloqueio será mantido mesmo quando o tumor liberar episodicamente quantidades muito grandes de catecolaminas. Nesse caso, a capacidade de impedir respostas a concentrações variáveis e altas do agonista é uma vantagem terapêutica. Se ocorrer overdose, entretanto, um problema real surge. Se o bloqueio adrenoceptor α não puder ser superado, os efeitos excessivos do fármaco devem ser antagonizados "fisiologicamente", isto é, pelo uso de uma agente vasopressor que não atue via receptores α.

Os antagonistas podem funcionar não competitivamente de maneira diferente: por ligação a um sítio na proteína receptora separado do sítio de ligação do agonista, dessa forma modificando a atividade do receptor sem bloqueio à ligação do agonista (ver Figuras 1-3C e D). Embora esses fármacos atuem de maneira não competitiva, suas ações são reversíveis se eles não se ligarem de modo covalente. Com frequência, tais fármacos são chamados de *moduladores alostéricos*. Por exemplo, os benzodiazepínicos ligam-se não competitivamente a canais iônicos ativados pelo neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA), ampliando o efeito ativador de efeito de rede do GABA sobre a condutividade de canais.

Agonistas parciais

Com base na resposta farmacológica máxima que ocorre quando todos os receptores estão ocupados, os agonistas são divididos em duas classes: os **agonistas parciais** produzem uma resposta mais baixa, na ocupação completa dos receptores, do que os **agonistas totais**. Os agonistas parciais produzem curvas de concentração-efeito que se parecem com aquelas observadas com agonistas totais na presença de um antagonista que bloqueia irreversivelmente alguns dos sítios de receptores [comparar as Figuras 2-2 (curva D) e 2-4B]. É importante enfatizar que a falta de produção de resposta máxima por agonistas parciais não se deve à diminuição da afinidade por ligação a receptores. Em verdade, a incapacidade de um agonista parcial causar uma resposta farmacológica máxima, mesmo quando presente em altas concentrações que saturam a ligação a todos os receptores, é indicada pelo fato de que os agonistas parciais inibem de forma competitiva as respostas produzidas pelos agonistas totais (Figura 2-4C). Muitos fármacos usados clinicamente como antagonistas na verdade são agonistas parciais fracos. O efeito agonístico parcial pode ser útil em algumas circunstâncias clínicas. Por exemplo, a buprenorfina, um agonista parcial de receptores μ-opioides, é um fármaco analgésico geralmente mais seguro do que a morfina, porque produz menos depressão respiratória em overdoses. Entretanto, a buprenorfina é

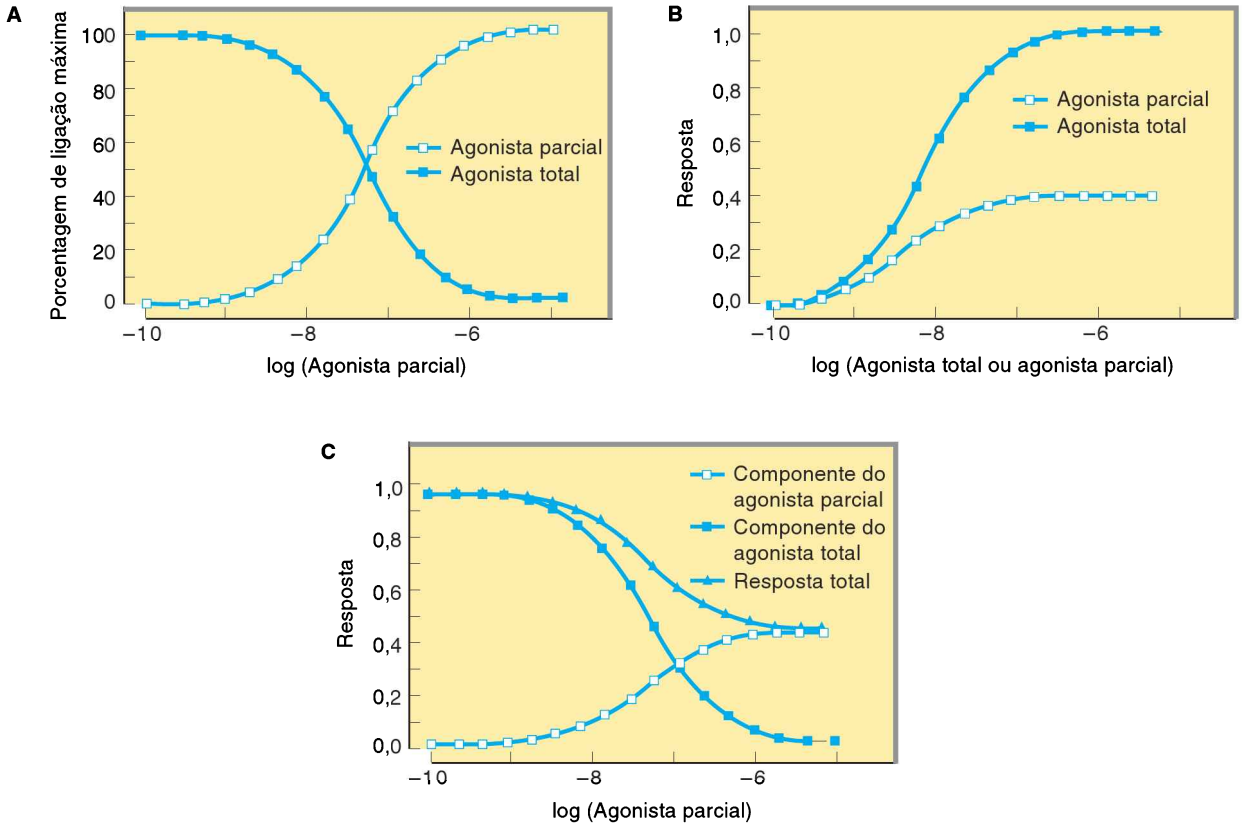


FIGURA 2-4 **A**. A porcentagem de ocupação de receptores resultante da ligação de um agonista total (presente em uma concentração única) a receptores na presença de concentrações crescentes de um agonista parcial. Como o agonista total (quadrados cheios) e o agonista parcial (quadrados vazios) competem para se ligar aos mesmos sítios receptores, quando a ocupação pelo agonista parcial aumenta, a ligação com o agonista total diminui. **B**. Quando cada um dos dois fármacos é usado isoladamente e a resposta é mensurada, a ocupação de todos os receptores pelo agonista parcial produz uma resposta máxima mais baixa do que o faz uma ocupação semelhante pelo agonista total. **C**. O tratamento simultâneo com uma concentração única do agonista total e concentrações crescentes do agonista parcial produz os padrões de resposta mostrados no painel inferior. A resposta fracionada causada por uma única concentração elevada do agonista total (quadrados cheios) diminui quando concentrações crescentes do agonista parcial competem para se ligarem ao receptor com aumento do sucesso; ao mesmo tempo, a porção da resposta causada pelo agonista parcial (quadrados vazios) aumenta, enquanto a resposta total — isto é, a soma das respostas aos dois fármacos (triângulos cheios) — diminui gradualmente, por fim alcançando o valor produzido pelo agonista parcial em separado (comparar com B).

efetivamente antianalgésica quando administrada a indivíduos dependentes de morfina e pode precipitar uma síndrome de abstinência da droga devido à inibição competitiva da ação agonista da morfina.

Outros mecanismos de antagonismo de fármacos

Nem todos os mecanismos de antagonismo envolvem interações de fármacos ou ligantes endógenos a um só tipo de receptor, e alguns tipos de antagonismo não envolvem receptor algum. Por exemplo, a protamina, uma proteína que tem carga positiva em um pH fisiológico, pode ser usada clinicamente para contra-atacar os efeitos da heparina, um anticoagulante que tem carga negativa. Nesse caso, um fármaco age como **antagonista químico** do outro simplesmente pela ligação iônica que torna o outro fármaco indisponível para interações com proteínas envolvidas na coagulação do sangue.

Outro tipo é o **antagonismo fisiológico** entre vias reguladoras endógenas mediadas por receptores diferentes. Por exemplo, várias ações catabólicas dos hormônios glicocorticoides levam a aumento da glicemia, efeito ao qual a insulina é um opositor fisiológico. Embora glicocorticoides e insulina atuem em sistemas receptor-efetor bastante diferentes, o clínico às vezes precisa administrar insulina para se opor aos efeitos hiperglicemiantes de um hormônio glicocorticoide, se o último estiver elevado por síntese endógena (p. ex., tumor do córtex suprarrenal), ou como resultado de terapia glicocorticoide.

Em geral, o uso de um fármaco como antagonista fisiológico produz efeitos menos específicos e menos fáceis de se controlar do que os efeitos de um antagonista específico para receptor. Assim, por exemplo, para o tratamento da bradicardia causada por liberação aumentada de acetilcolina por terminações do nervo vago, o médico poderia usar isoproterenol, um β-agonista receptor que aumenta a frequência cardíaca por mimetizar a estimulação simpática do coração. Entretanto, o uso desse antagonista fisiológico seria menos racional — e potencialmente mais perigoso — do que a utilização de um antagonista receptor específico como a atropina (antagonista competitivo nos receptores em que a acetilcolina torna mais lenta a frequência cardíaca).

MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO E AÇÃO DE FÁRMACOS

Até aqui foram consideradas interações de receptores e efeitos de fármacos em termos de equações e curvas de concentração-efeito. Também é necessário compreender os mecanismos moleculares pelos quais um fármaco atua. Tal compreensão possibilita a elaboração de perguntas básicas com implicações clínicas importantes:

- Por que alguns fármacos produzem efeitos que persistem por minutos, horas ou mesmo dias depois que o fármaco não está mais presente?
- Por que respostas a outros fármacos diminuem rapidamente com a administração prolongada ou repetida?
- Como mecanismos celulares para ampliação de sinais químicos externos explicam o fenômeno dos receptores de reserva?
- Por que fármacos quimicamente semelhantes com frequência exibem seletividade extraordinária em suas ações?
- Esses mecanismos fornecem alvos para o desenvolvimento de novos fármacos?

A maior parte da sinalização através de membranas é conseguida por um número pequeno de mecanismos moleculares diferentes. Cada tipo de mecanismo tem sido adaptado, por meio da evolução de famílias distintas de proteínas, para fazer a transdução de muitos sinais diferentes. Essas famílias de proteínas incluem receptores na superfície celular e dentro da célula, bem como enzimas e outros componentes que geram, ampliam, coordenam e terminam a sinalização pós-receptor por mensageiros químicos secundários no citoplasma. Esta seção discute primeiramente os mecanismos para o transporte de informações químicas através da membrana plasmática e depois delineia aspectos-chave dos mensageiros citoplásmicos secundários.

Cinco mecanismos básicos de sinalização transmembrana são bem compreendidos (Figura 2-5). Cada um usa uma estratégia diferente para contornar a barreira representada pela dupla camada lipídica da membrana plasmática. Essas estratégias usam: (1) um ligante lipossolúvel que cruza a membrana e age sobre um receptor intracelular; (2) uma proteína receptora transmembrana cuja atividade enzimática intracelular é regulada de maneira alostérica por um ligante que se prende a um sítio no domínio extracelular da proteína; (3) um receptor transmembrana que se liga e estimula uma proteína tirosinocinase; (4) um canal iônico transmembrana com portão de ligante que pode ser induzido a se abrir ou fechar pela ligação a um ligante; (5) uma proteína do receptor transmembrana que estimula uma proteína transdutora de sinal ligadora de GTP (proteína G), a qual por sua vez modula a produção de um mensageiro secundário intracelular.

Embora os cinco mecanismos estabelecidos não deem conta de todos os sinais químicos transmitidos através das membranas celulares, os cinco mecanismos estabelecidos realmente fazem a transdução dos sinais mais importantes explorados em farmacoterapia.

Receptores intracelulares para agentes lipossolúveis

Vários ligantes biológicos são suficientemente lipossolúveis para atravessar a membrana plasmática e agir sobre receptores intracelulares. Uma classe de tais ligantes inclui os esteroides (corticosteroides, mineralocorticoides, esteroides sexuais, vitamina D) e hormônios tireoidianos, cujos receptores estimulam a transcrição de genes por ligação a sequências específicas de DNA próximas do gene cuja expressão deve ser regulada. Muitas das sequências-alvo de DNA (chamadas de **elementos de resposta**) já foram identificadas.

Esses receptores "gene-ativos" pertencem a uma família de proteínas que evoluíram a partir de um precursor comum.

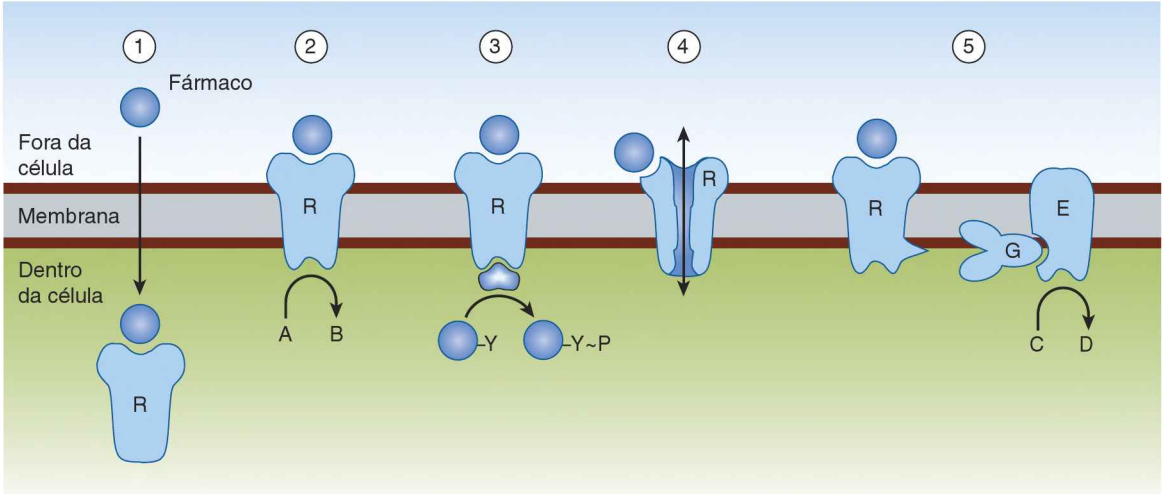


FIGURA 2-5 Mecanismos conhecidos de sinalização transmembrana. **1**. Um sinal químico lipossolúvel atravessa a membrana plasmática e age sobre um receptor intracelular (que pode ser uma enzima ou um regulador de transcrição de genes). **2**. O sinal liga-se ao domínio extracelular de uma proteína transmembrana, dessa maneira acionando uma atividade enzimática de seu domínio citoplásmico. **3**. O sinal liga-se ao domínio extracelular de um receptor transmembrana ligado a uma proteína tirosinocinase separada, a qual ele ativa. **4**. O sinal liga-se a um canal iônico e regula diretamente sua abertura. **5**. O sinal liga-se a um receptor da superfície celular ligado a uma enzima efetora por uma proteína G. [A, C, substratos; B, D, produtos; R, receptor; G, proteína G; E, efetor (enzima ou canal iônico); Y, tirosina; P, fosfato.]

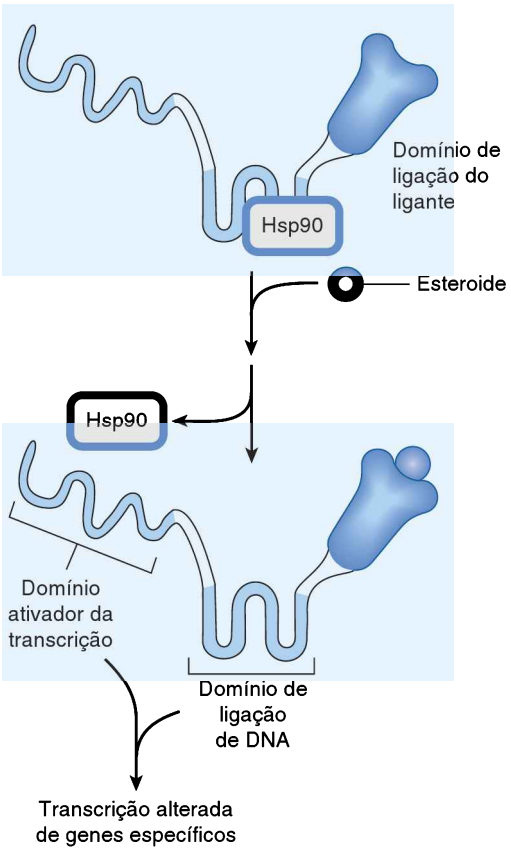


FIGURA 2-6 Mecanismo de ação de glicocorticoide. O polipeptídeo receptor de glicocorticoide é ilustrado esquematicamente como uma proteína com três domínios distintos. Uma proteína de choque térmico, hsp90, liga-se ao receptor na ausência de hormônio e impede o dobramento para a conformação ativa do receptor. A ligação de um ligante do hormônio (esteroide) causa dissociação do estabilizador hsp90 e permite a conversão para a configuração ativa.

A dissecção dos receptores por técnicas de DNA recombinante tem fornecido percepções sobre seu mecanismo molecular. Por exemplo, a ligação de um hormônio glicocorticoide à sua proteína receptora normal alivia uma restrição inibidora sobre a atividade estimuladora de transcrição da proteína. A Figura 2-6 ilustra esquematicamente o mecanismo molecular de ação do glicocorticoide: na ausência do hormônio, o receptor liga-se à hsp90, proteína que parece impedir as dobras normais de vários domínios estruturais do receptor. A ligação do hormônio ao domínio de ligação do ligante desencadeia a liberação de hsp90. Isso possibilita que os domínios de ligação de DNA e ativação de transcrição do receptor se dobrem em suas conformações funcionalmente ativas, de modo que o receptor ativado inicie a transcrição de genes-alvo.

O mecanismo usado por hormônios que atuam pela regulação da expressão de genes tem duas consequências terapeuticamente importantes:

1. Todos esses hormônios produzem efeitos depois de um período de defasagem característico de 30 minutos a várias horas — o tempo necessário para a síntese de novas proteínas. Significa que não se pode esperar que os hormônios gene-ativos alterem um estado patológico dentro de minutos (p. ex., glicocorticoides não aliviarão imediatamente os sintomas da asma brônquica aguda).
2. Os efeitos desses agentes podem persistir por horas ou dias depois que a concentração do agonista tiver sido reduzida a zero. A persistência do efeito deve-se sobretudo à rotatividade relativamente lenta da maioria das enzimas e proteínas, que podem permanecer ativas nas células por horas ou dias depois de sintetizadas. Em consequência, os efeitos benéficos (ou tóxicos) de um hormônio gene-ativo geralmente diminuem vagarosamente quando se interrompe sua administração.

Enzimas transmembrana reguladas por ligante, incluindo receptor tirosinocinases

Essa classe de moléculas receptoras medeia as primeiras etapas na sinalização por insulina, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), peptídeo natriurético atrial (ANP), fator de transformação do crescimento β (TGF-β) e muitos outros hormônios tróficos. Esses receptores são polipeptídeos, consistindo em um domínio extracelular de ligação de hormônio e um domínio citoplásmico enzimático, que pode ser uma proteína tirosinocinase, uma serinocinase ou uma guanililciclase (Figura 2-7). Em todos esses receptores, os dois domínios são conectados por um segmento hidrofóbico do polipeptídeo que atravessa a dupla camada lipídica da membrana plasmática.

A via de sinalização do receptor tirosinocinase começa com a ligação de um ligante, em geral um hormônio polipeptídeo ou fator de crescimento, ao domínio extracelular do receptor. A alteração de conformação do receptor resultante causa a ligação de duas moléculas receptoras uma à outra *(dimeriza)*, o que por sua vez junta os domínios da tirosinocinase, que se tornam enzimaticamente ativos e fosforilam um ao outro, bem como proteínas de sinalização adicionais a jusante. Os receptores ativados catalisam a fosforilação de resíduos de tirosina em diferentes proteínas-alvo de sinalização, permitindo que um só tipo de receptor ativado module vários processos bioquímicos. (Alguns receptores de tirosinocinase formam complexos oligômeros maiores que dímeros à ativação por ligante, mas o significado farmacológico de tais complexos de ordem mais alta é obscuro no presente.)

A insulina, por exemplo, usa uma classe única de receptores para desencadear o aumento da captação de glicose e aminoácidos e para regular o metabolismo do glicogênio e triglicerídeos na célula. De modo similar, cada um dos fatores de crescimento inicia um programa complexo de eventos celulares em suas células-alvo específicas, variando desde alteração do transporte de íons e metabólitos na membrana até mudanças na expressão de muitos genes.

Tem aumentado o uso de inibidores de receptores das tirosinocinases em transtornos neoplásicos, nos quais a sinalização excessiva de fator do crescimento com frequência está envolvida. Alguns desses inibidores são anticorpos monoclonais (p. ex., trastuzumabe, cetuximabe), que se ligam ao domínio extracelular de um receptor particular e interferem na ligação do fator de crescimento. Outros inibidores são produtos químicos de "molécula pequena" capazes de permear membranas (p. ex., gefitinibe, erlotinibe), que inibem a atividade de cinase do receptor no citoplasma.

A intensidade e duração de ação de EGF, PDGF e outros agentes que atuam por meio de receptor de tirosinocinase são

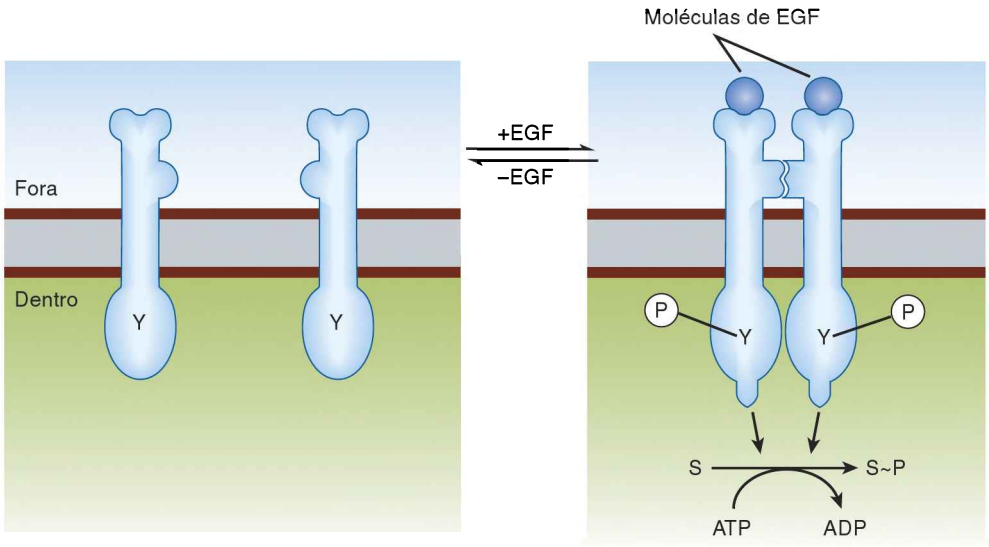


FIGURA 2-7 Mecanismo de ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF), um receptor de tirosinocinase representativo. O polipeptídeo receptor tem domínios extracelulares e citoplásmicos, ilustrados acima e abaixo da membrana plasmática. Com a ligação de EGF (círculo), o receptor se converte de seu estado monomérico inativo (*esquerda*) para um estado dimérico ativo (*direita*), no qual dois polipeptídeos receptores se ligam de modo não covalente. Os domínios citoplásmicos se tornam fosforilados (P) sobre resíduos específicos de tirosina (Y), e suas ações enzimáticas são ativadas, catalisando a fosforilação de proteínas do substrato (S).

limitadas por um processo de **regulação para baixo** do receptor. A ligação do ligante costuma induzir à endocitose acelerada de receptores da superfície celular, seguida da degradação daqueles receptores (e de seus ligantes ligados). Quando esse processo ocorre em uma velocidade mais rápida do que a síntese de novos receptores, o número total de receptores da superfície celular é reduzido (regulado para baixo), e a capacidade de resposta da célula ao ligante, diminuída de modo correspondente. Um exemplo bem compreendido é o do receptor EGF de tirosinocinase, que sofre endocitose rápida seguida de proteólise em lisossomos depois da ligação com EGF; mutações genéticas que interferem nesse processo causam proliferação celular excessiva induzida pelo fator de crescimento e estão associadas a uma suscetibilidade aumentada a certos tipos de câncer. A endocitose de outros receptores tirosinocinase, mais notavelmente receptores para fator de crescimento nervoso, serve a uma função muito diferente. Receptores internalizados do fator de crescimento nervoso não se degradam rapidamente e são translocados em vesículas endocíticas a partir do axônio distal, onde receptores são ativados por fator de crescimento nervoso liberado do tecido inervado, para o corpo da célula. No corpo da célula, o sinal do fator de crescimento sofre transdução para fatores de transcrição que regulam a expressão de genes controlando a sobrevida da célula. Esse processo transporta efetivamente um sinal crítico de sobrevida do seu sítio de liberação para o de efeito de sinalização, e o faz ao longo de uma distância notavelmente longa — até 1 metro, em alguns neurônios sensoriais.

Inúmeros reguladores de crescimento e diferenciação, inclusive TGF-β, agem sobre outra classe de enzimas receptoras transmembrana que fosforilam resíduos de serina e treonina. O ANP, importante regulador do volume sanguíneo e do tônus vascular, atua sobre um receptor transmembrana cujo domínio intracelular, uma guanililciclase, gera GMPc (ver adiante). Receptores em ambos os grupos, como os tirosinocinases, são ativos em suas formas de dímeros.

Receptores de citosinas

Os receptores de citosinas respondem a um grupo heterogêneo de ligantes peptídeos, que incluem hormônio do crescimento, eritropoietina, vários tipos de interferona e outros reguladores de crescimento e diferenciação. Esses receptores usam um mecanismo (Figura 2-8) que se assemelha ao dos receptores de tirosinocinases, exceto quanto à atividade de proteína tirosinocinase, que não é intrínseca à molécula do receptor. Em vez disso, uma proteína tirosinocinase separada, da família Janus-cinase (JAK), liga-se de forma não covalente ao receptor. Como no caso do receptor EGF, os receptores de citosinas formam dímeros depois que se ligam ao ligante ativador, permitindo que as JAKs ligadas se tornem ativadas para fosforilar resíduos de tirosina no receptor. Os resíduos fosforilados de tirosina na superfície citoplásmica do receptor então põem em movimento uma dança complexa de sinalização por ligação a outro grupo de proteínas, denominadas STAT (*signal transducers and activators of transcription* = transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição). As STATs ligadas são fosforiladas pelas JAKs, duas moléculas STATs se tornam dímeros (prendendo-se aos fosfatos de tirosina uma da outra), e, finalmente, o dímero STAT/STAT dissocia-se do receptor e dirige-se para o núcleo, onde regula a transcrição de genes específicos.

Canais com portões controlados por ligantes e por voltagem

Muitos dos fármacos mais úteis em medicina clínica agem mimetizando ou bloqueando as ações de ligantes endógenos que regulam o fluxo de íons por meio de canais da membrana plasmática. Os ligantes naturais são acetilcolina, serotonina, GABA e glutamato. Todos esses agentes são transmissores sinápticos.

Cada um desses receptores transmite seu sinal através da membrana plasmática aumentando a condutância

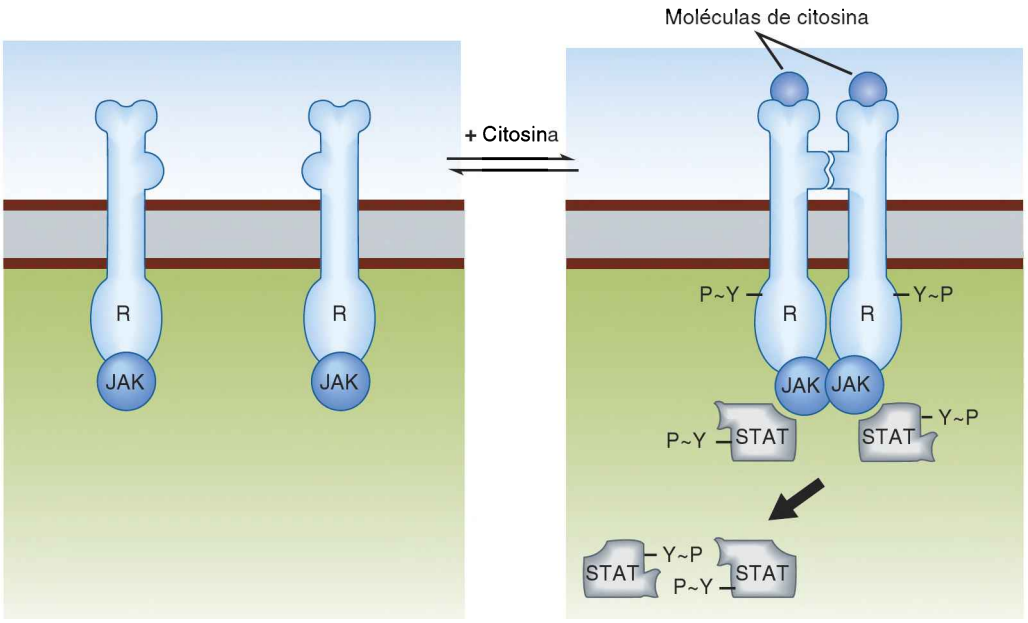


FIGURA 2-8 Os receptores de citosinas, como os de tirosinocinases, têm domínios extracelulares e intracelulares e formam dímeros. Entretanto, após ativação por um ligante apropriado, moléculas separadas móveis de proteína tirosinocinase (JAK) são acionadas, resultando na fosforilação de transdutores de sinais e na ativação de moléculas de transcrição (STAT). Os dímeros de STAT viajam para o núcleo, onde regulam a transcrição.

transmembrana do íon relevante e, assim, alterando o potencial elétrico através da membrana. Por exemplo, a acetilcolina causa a abertura do canal iônico no receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), o que permite que o Na^+ flua pelo seu gradiente de concentração para dentro das células, produzindo um potencial pós-sináptico excitatório localizado — uma despolarização.

O nAChR é um dos mais bem caracterizados de todos os receptores da superfície celular de hormônios ou neurotransmissores (Figura 2-9). Uma das formas desse receptor é um pentâmero composto de quatro subunidades diferentes de polipeptídeos (p. ex., duas cadeias α mais uma β, uma γ e uma δ, todas com pesos moleculares que variam de 43.000 a 50.000. Esses polipeptídeos, cada um dos quais cruza a dupla camada lipídica quatro vezes, formam uma estrutura cilíndrica que tem 8 nm de diâmetro. Quando a acetilcolina se liga a sítios nas subunidades α, ocorre uma alteração de conformação que resulta na abertura transitória de um canal aquoso central por meio do qual os íons de sódio penetram do líquido extracelular para o interior da célula.

O tempo decorrido entre a ligação do agonista a um canal com portão controlado por ligante e a resposta celular frequentemente pode ser mensurado em milissegundos. A rapidez desse mecanismo de sinalização é de importância crucial para a transferência de informações momento a momento por meio das sinapses. Os canais iônicos com canais controlados por ligantes podem ser regulados por múltiplos mecanismos, inclusive fosforilação e endocitose. No sistema nervoso central, esses mecanismos contribuem para a plasticidade sináptica envolvida em aprendizado e memória.

Os canais iônicos com portão controlado por voltagem não ligam neurotransmissores diretamente, mas são controlados por potencial de membrana; tais canais também são alvos importantes de fármacos. Por exemplo, o verapamil inibe os canais de cálcio com portão controlado por voltagem que estão presentes no coração e no músculo liso vascular, produzindo efeitos antiarrítmicos e reduzindo a tensão arterial sem mimetizar ou antagonizar qualquer transmissor endógeno conhecido.

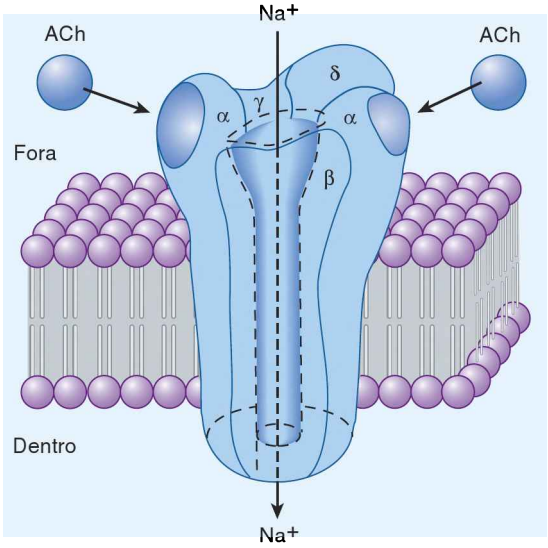


FIGURA 2-9 O receptor nicotínico de acetilcolina (ACh), um canal iônico com portão de ligante. A molécula do receptor é ilustrada como embutida em um pedaço retangular de membrana plasmática, com líquido extracelular acima e citoplasma abaixo. Composto de cinco subunidades (duas α, uma β, uma γ e uma δ), o receptor abre um canal iônico central transmembrana quando ACh se liga a sítios no domínio extracelular de suas subunidades α.

Proteínas G e segundos mensageiros

Muitos ligantes extracelulares atuam aumentando as concentrações intracelulares de segundos mensageiros, tais como **monofosfato cíclico de adenosina 3′, 5′(AMPc), íon de cálcio** ou **fosfoinositídeos** (descritos adiante). Na maioria dos casos, usam um sistema de sinalização transmembrana com três componentes separados. Em primeiro lugar, o ligante extracelular é detectado seletivamente por um receptor da superfície celular. Por sua vez, o receptor desencadeia a ativação de uma proteína G localizada na face citoplásmica da membrana plasmática. A proteína G ativada, então, muda a atividade de um elemento efetor, geralmente uma enzima ou canal iônico. Esse elemento modifica a concentração do mensageiro secundário intracelular. Para o AMPc, a enzima efetora é a adenililciclase, uma proteína de membrana que converte o trifosfato de adenosina (ATP) intracelular em AMPc. A proteína G correspondente, G_s, estimula a adenililciclase depois de ser ativada por hormônios e neurotransmissores que atuam por meio de receptores específicos acoplados a G_s. Há muitos exemplos de tais receptores, inclusive adrenoceptores β, receptores de glucagon, receptores de tireotrofina e certos subtipos de receptores de dopamina e serotonina.

A proteína G_s e outras proteínas G usam um mecanismo molecular que envolve a ligação e hidrólise de GTP (Figura 2-10). Esse mecanismo permite que o sinal transduzido seja ampliado. Por exemplo, um neurotransmissor como a norepinefrina pode encontrar seu receptor de membrana por apenas poucos milissegundos. Quando o encontro gera uma molécula G_s ligada a GTP, entretanto, a duração da ativação de adenililciclase depende da longevidade da ligação de GTP a G_s, e não da afinidade do receptor por norepinefrina. Em verdade, como outras proteínas G, a G_s ligada a GTP pode permanecer ativa por dezenas de segundos, amplificando enormemente o sinal original. Esse mecanismo também ajuda a explicar como a sinalização por proteínas G produz o fenômeno dos receptores de reserva. A família das proteínas G contém várias subfamílias funcionalmente diversas (Tabela 2-1), cada uma das quais medeia efeitos de um conjunto particular de receptores para um grupo distinto de efetores. Um ligante endógeno (p. ex., norepinefrina, acetilcolina, serotonina e vários outros não listados na Tabela 2-1) ligam-se e estimulam receptores que se acoplam a subgrupos diferentes de proteínas G. A aparente promiscuidade de tal ligante permite que ele provoque diferentes respostas dependentes de proteína G em células distintas. Por exemplo, o corpo responde ao perigo usando catecolaminas (norepinefrina e epinefrina), tanto para aumentar a frequência cardíaca quanto para induzir a constrição de vasos sanguíneos na pele, atuando sobre adrenoceptores β acoplados a G_se adrenoceptores α_1 acoplados a G_q, respectivamente. A promiscuidade de ligantes também oferece oportunidades no desenvolvimento de fármacos (ver "Classes de receptores e Desenvolvimento de fármacos" no texto seguinte).

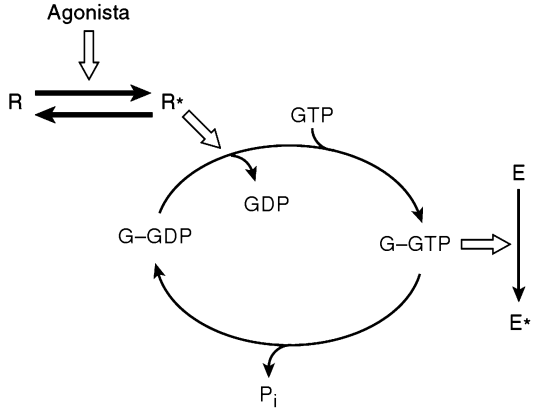


FIGURA 2-10 Ciclo de ativação e inativação de proteínas G dependente de nucleotídeo da guanina. O agonista ativa o receptor (R → R*), o qual promove liberação de GDP da proteína G (G), possibilitando a entrada de GTP no sítio de ligação do nucleotídeo. Em seu estado de ligação a GTP (GGTP), a proteína G regula a atividade de uma enzima ou canal iônico efetor (E → E*). O sinal é terminado por hidrólise de GTP, seguida pelo retorno do sistema ao estado basal não estimulado. As setas abertas denotam efeitos reguladores. (P_i, fosfato inorgânico.)

Receptores acoplados a proteínas G são chamados com frequência de "receptores acoplados a proteínas G" (**GPCRs**), "transmembrana-sete" (7-TM) ou receptores "serpentinos". Os GPCRs compõem a maior família de receptores e são chamados assim porque a cadeia de polipeptídeos receptora "serpenteia" através da membrana plasmática sete vezes (Figura 2-11). Os receptores para aminas adrenérgicas, serotonina, acetilcolina (muscarínicos, mas não nicotínicos), muitos hormônios peptídeos, odorantes e até mesmo receptores visuais (nas células dos bastonetes e cones da retina) pertencem todos à família GPCR. Todos derivaram de um precursor evolutivo comum. Uns poucos GPCR (p. ex., receptores de glutamato $GABA_B$ e metabotrópicos) precisam de um agrupamento estável em *homodímeros* (complexos de dois polipeptídeos receptores idênticos) ou *heterodímeros* (complexos de isoformas diferentes) para atividade funcional. Contudo, em contraste com os receptores de tirosinocinase e de citosinas, pensa-se que a maioria dos GPCR é capaz de funcionar como monômeros.

Todos os GPCRs fazem a transdução de sinais através da membrana plasmática essencialmente do mesmo modo. Com frequência, o ligante agonista — p. ex., uma catecolamina ou acetilcolina — é ligado em uma bolsa enclausurada pelas regiões transmembrana do receptor (como na Figura 2-11). A resultante mudança de conformação dessas regiões é transmitida a alças citoplásmicas do receptor, que por sua vez ativam a proteína G apropriada promovendo a reposição de GDP por GTP, como descrito. Pensa-se, geralmente, que aminoácidos na terceira alça citoplásmica do polipeptídeo GPCR desempenham um papel-chave na mediação da interação do receptor com proteínas G (mostrada por setas na Figura 2-11). A base estrutural para a ligação de ligantes a adrenoceptores β foi determinada recentemente pelo uso de cristalografia por raios X.

Regulação de receptores

As respostas a fármacos e agonistas hormonais mediadas por proteínas G com frequência se atenuam com o tempo (Figura 2-12, em cima). Após alcançar um alto nível inicial, a resposta (p. ex., acúmulo celular de AMPc, influxo de Na^+, contratilidade, etc.) diminui ao longo de segundos ou minutos, mesmo na presença continuada do agonista. Essa **"dessensibilização"** costuma ser rapidamente reversível; uma segunda exposição ao agonista, se feita poucos minutos depois do término da primeira exposição, resulta em uma resposta semelhante à inicial.

TABELA 2-1 Proteínas G e seus receptores e efetores

Proteína G	Receptores para	Efetor/Via de sinalização
G_s	Aminas β-adrenérgicas, glucagon, histamina, serotonina e muitos outros hormônios	↑Adenililciclase→↑AMPc
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	Aminas α_2-adrenérgicas, acetilcolina (muscarínico), opioides, serotonina e muitos outros	Vários, inclusive: ↓ Adenililciclase→↓AMPc Canais de K^+ cardíacos abertos→↓frequência cardíaca
G_{olf}	Odorantes (epitélio olfatório)	↑Adenililciclase→↑AMPc
G_o	Neurotransmissores no cérebro (ainda não identificados especificamente)	Ainda obscuro
G_q	Acetilcolina (muscarínico), bombesina, serotonina (5-HT_2) e muitos outros	↑Fosfolipase C→↑IP_3, diacilglicerol, Ca^{2+}citoplásmico
G_{t1}, G_{t2}	Fótons (rodopsina e opsinas de cores nas células dos bastonetes e cones da retina)	↑fosfodiesterase GMPc→↓GMPc (fototransdução)

AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; GMPc, monofosfato cíclico de guanosina.

Muitos GPCRs são regulados por fosforilação, como ilustrado pela dessensibilização rápida do adrenoceptor β. A alteração de conformação do receptor induzida pelo agonista faz com que ele se ligue, ative e sirva como substrato para uma família de cinases receptoras específicas, chamadas de cinases receptoras acopladas à proteína G (GRK). A GRK ativada, então, realiza a fosforilação de resíduos de serina na cauda terminal carboxila do receptor (Figura 2-12, painel B). A presença de fosfosserinas aumenta a afinidade do receptor para se ligar a uma terceira proteína, a β-arrestina. A ligação da β-arrestina a alças citoplásmicas do receptor diminui a capacidade deste de interagir com G_s, reduzindo assim a resposta ao agonista (i.e., estimulação de adenililciclase). Com a remoção do agonista, termina a ativação de GRK, e o processo de dessensibilização pode ser revertido por fosfatases celulares.

Para adrenoceptores β, e muitos outros GPCRs, a ligação com β-arrestina também acelera a endocitose de receptores a partir da membrana plasmática. A endocitose de receptores promove sua desfosforilação por uma fosfatase receptora que está presente em alta concentração nas membranas de endossomos, e os receptores retornam à membrana plasmática. Isso ajuda a explicar a capacidade das células de recuperar a capacidade de responder à sinalização mediada por receptores de maneira muito eficiente, depois da dessensibilização induzida por agonista. Vários GPCRs — inclusive adrenoceptores β se ativados persistentemente — em vez disso trafegam para lisossomos e são degradados. Esse processo atenua efetivamente (em vez de restabelecer) a capacidade de resposta celular, de modo similar ao processo de regulação para baixo descrito anteriormente para o receptor do fator de crescimento epidérmico. Assim, conforme o receptor em particular e a duração da ativação, a endocitose pode contribuir ou para recuperação rápida ou para atenuação prolongada da capacidade de resposta celular (Figura 2-12).

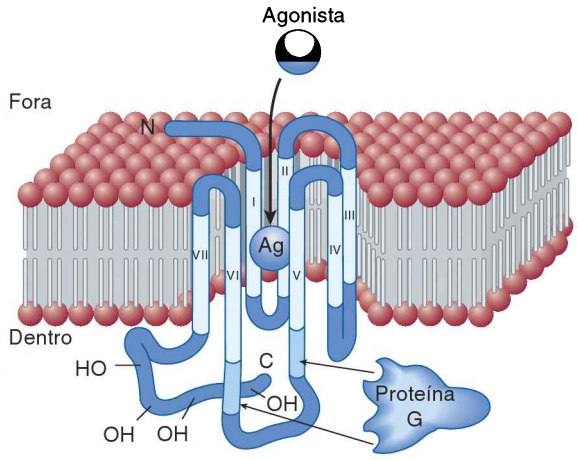


FIGURA 2-11 Topologia transmembrana de um GPCR "serpentino" típico. O terminal amina (N) do receptor é extracelular (acima do plano da membrana), e seu terminal carboxila (C), intracelular. Os terminais são conectados por uma cadeia de polipeptídeos que atravessa o plano da membrana sete vezes. Os segmentos hidrofóbicos transmembrana (cor clara) são designados por algarismos romanos (I-VII). O agonista (Ag) aproxima-se do receptor a partir do líquido extracelular e se liga a um sítio circundado pelas regiões transmembrana da proteína receptora. Proteínas G interagem com regiões citoplásmicas do receptor, especialmente com porções da terceira alça citoplásmica entre as regiões transmembrana V e VI. A cauda terminal citoplásmica do receptor contém inúmeros resíduos de serina e treonina cujos grupos hidroxila (-OH) podem ser fosforilados. Essa fosforilação pode ser associada à diminuição da interação proteína G-receptor.

Segundos mensageiros bem estabelecidos

A. Monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)

Agindo como um mensageiro secundário intracelular, o AMPc medeia respostas hormonais, como a mobilização de energia armazenada (a quebra de carboidratos no fígado, ou de triglicerídeos em adipócitos, estimulada por catecolaminas β-adrenomiméticas), a conservação de água pelo rim (mediada pela vasopressina), a homeostase do Ca^{2+} (regulada pelo paratormônio) e o aumento da frequência e força contrátil do músculo cardíaco (catecolaminas β-adrenomiméticas). O AMPc também regula a produção de esteroides suprarrenais e sexuais (em resposta à corticotrofina ou ao hormônio folículo-estimulante), o relaxamento de músculos lisos e muitos outros processos endócrinos e neurais.

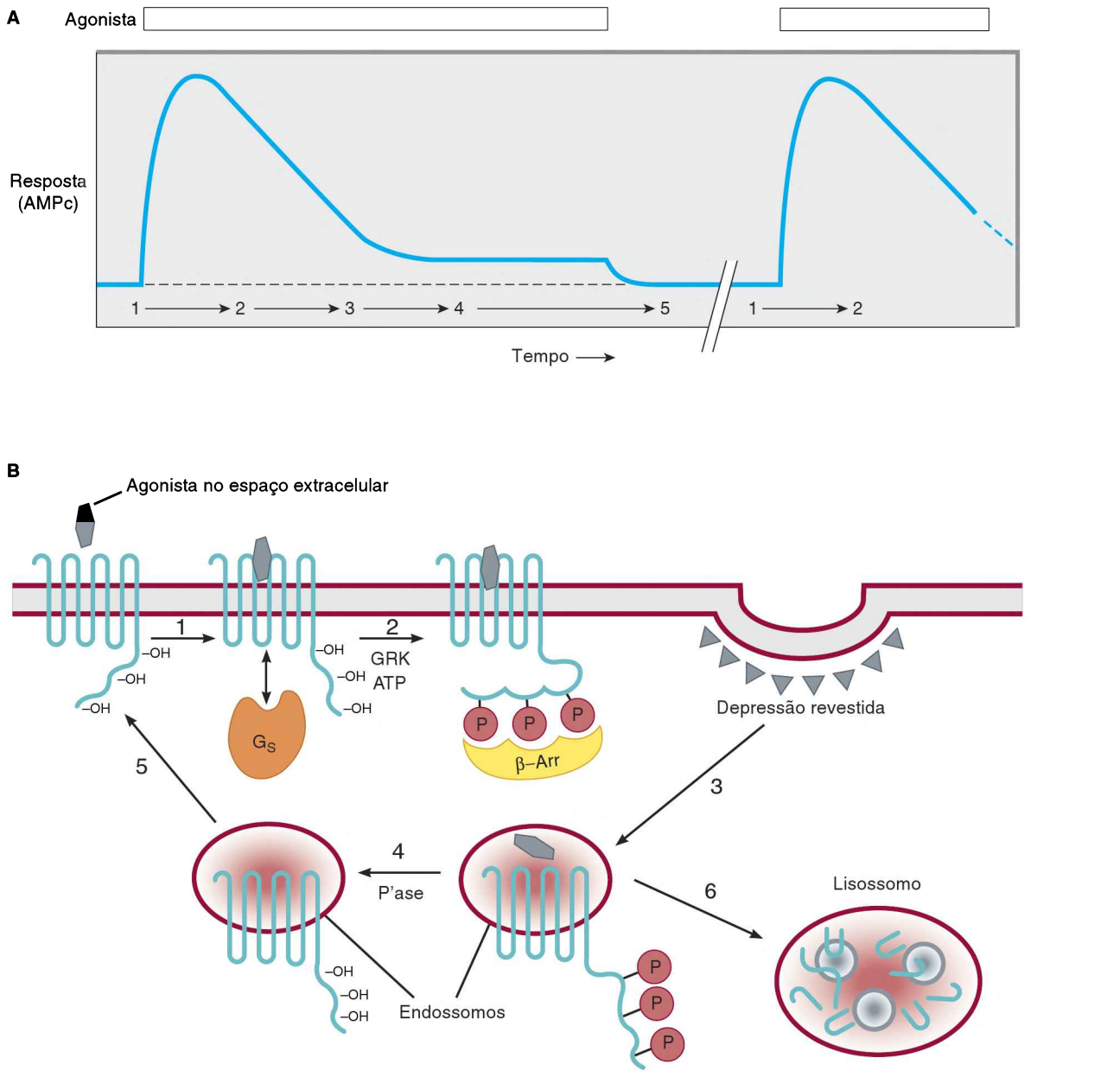


FIGURA 2-12 Dessensibilização rápida, ressensibilização e regulação para baixo de adrenoceptores β. **A**. Resposta a um agonista adrenoceptor β (ordenada) *versus* tempo (abscissa). (Os números se referem às fases da função do receptor em B.) A exposição de células ao agonista (indicada pela barra de cor clara) produz uma resposta de AMP cíclico. Uma resposta de AMPc reduzida é observada na presença continuada do agonista; essa "dessensibilização" normalmente ocorre em poucos minutos. Se o agonista é removido depois de pouco tempo (em geral, vários a dezenas de minutos, indicado pela linha interrompida na abscissa), as células recuperam a capacidade total de resposta a uma adição subsequente de agonista (segunda barra de cor clara). Essa "ressensibilização" deixa de ocorrer, ou ocorre de forma incompleta, se as células são expostas ao agonista repetidamente ou por um período de tempo mais longo. **B**. A ligação do agonista a receptores inicia a sinalização pela promoção da interação do receptor com proteínas G (G_s) localizadas no citoplasma (etapa 1 do diagrama). Os receptores ativados pelo agonista são fosforilados por uma cinase receptora acoplada à proteína G (GRK), impedindo a interação do receptor com G_s e promovendo a ligação de uma proteína diferente, arrestina-β (β-Arr), ao receptor (etapa 2). O complexo receptor-arrestina liga-se a covas revestidas, promovendo a internalização do receptor (etapa 3). A dissociação do agonista de receptores internalizados reduz a afinidade de ligação β-Arr, possibilitando a desfosforilação de receptores por uma fosfatase (P'ase, etapa 4) e o retorno de receptores à membrana plasmática (etapa 5); juntos, esses eventos resultam em ressensibilização eficiente da capacidade de resposta celular. A exposição repetida ou prolongada de células ao agonista favorece o transporte de receptores internalizados para lisossomos (etapa 6), promovendo a regulação para baixo do receptor em vez da ressensibilização.

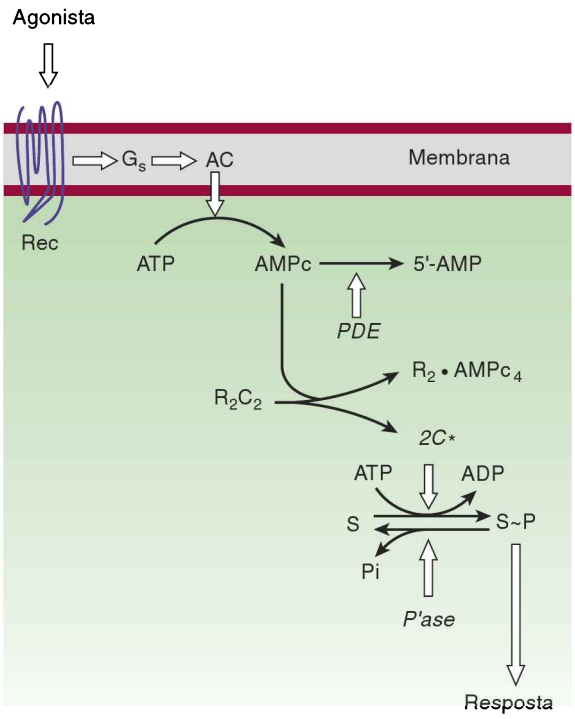


FIGURA 2-13 Via do mensageiro secundário AMPc. Proteínas-chave incluem receptores hormonais (Rec), uma proteína G estimuladora (G_s), adenililciclase (AC) catalítica, fosfodiesterases (PDE) que hidrolisam AMPc, cinases dependentes de AMPc, subunidades reguladoras (R) e catalíticas (C), substratos de proteína (S) das cinases e fosfatases (P'ase), que removem fosfatos das proteínas do substrato. As setas abertas denotam efeitos reguladores.

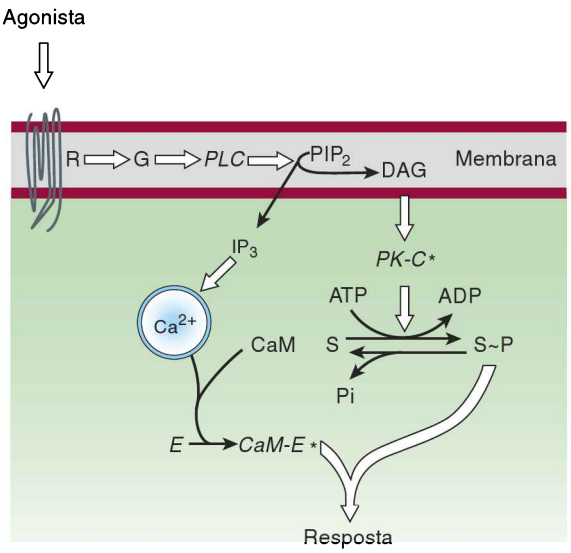


FIGURA 2-14 Via de sinalização Ca^{2+}-fosfoinositídeo. Proteínas-chave incluem receptores hormonais (R), uma proteína G (G), uma fosfolipase C fosfoinositídeo-específica (PLC), substratos da cinase de proteinocinase C (S), calmodulina (CaM) e enzimas que ligam calmodulina (E), inclusive cinases, fosfodiesterases, etc. (PIP_2, bifosfato de fosfatidilinositol-4,5; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol. O asterisco denota estado ativado. As setas abertas denotam efeitos reguladores.)

O AMPc exerce a maioria de seus efeitos por estimulação de proteinocinases dependentes de AMPc (Figura 2-13). Essas cinases são compostas de um dímero regulador R, que liga AMPc e duas cadeias catalíticas (C). Quando o AMPc se liga ao dímero R, cadeias C ativas são liberadas para se difundir no citoplasma e núcleo, onde transferem fosfato do ATP para proteínas de substrato apropriadas, frequentemente enzimas. A especificidade dos efeitos reguladores do AMPc reside nos substratos proteicos distintos das cinases, expressos em células diferentes. Por exemplo, o fígado é rico em fosforilase cinase e glicogênio sintetase, enzimas cuja regulação recíproca por fosforilação dependente de AMPc governam o armazenamento e a liberação de carboidratos.

Quando o estímulo hormonal para, as ações intracelulares do AMPc são terminadas por uma série elaborada de enzimas. A fosforilação estimulada por AMPc de substratos de enzimas é revertida rapidamente por um grupo distinto de fosfatases específicas e inespecíficas. O próprio AMPc é degradado a 5´-AMP por várias fosfodiesterases de nucleotídeo cíclicas (PDE; Figura 2-13). A milrinona, inibidor seletivo de fosfodiesterases tipo 3 que são expressas em células musculares cardíacas, tem sido usada como agente adjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca aguda. A inibição competitiva da degeneração do AMPc é uma maneira de a cafeína, a teofilina e outras metilxantinas produzirem efeitos (ver Capítulo 20).

B. Fosfoinositídeos e cálcio

Outro sistema bem estudado de mensageiros secundários envolve a estimulação hormonal da hidrólise de fosfoinositídeos (Figura 2-14). Alguns dos hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento que desencadeiam esta via se ligam a receptores presos a proteínas G, ao passo que outros se ligam a tirosinocinases receptoras. Em todos os casos, a etapa crucial é a estimulação de uma enzima da membrana, a fosfolipase C (PLC), que parte um componente fosfolipídico menor da membrana plasmática, bifosfato de fosfatidilinositol-4,5 (PIP_2), em dois mensageiros secundários, **diacilglicerol (DAG)** e **trifosfato de inositol 1,4,5 (IP_3 ou $InsP_3$)**. O diacilglicerol é confinado à membrana, onde ele ativa uma proteinocinase sensível a fosfolipídeos e cálcio, denominada proteinocinase C. IP_3 é hidrossolúvel e se difunde pelo citoplasma para desencadear a liberação de Ca^{2+} por ligação a canais de cálcio com portões de ligante, nas membranas limitantes das vesículas de armazenamento internas. A concentração citoplásmica elevada de Ca^{2+} resultante da abertura desses canais promovida por IP_3, favorece a ligação de Ca^{2+} à proteína ligadora de cálcio calmodulina, que regula a atividade de outras enzimas, inclusive proteinocinases dependentes de cálcio.

Com seus múltiplos mensageiros secundários e proteinocinases, a via de sinalização de fosfoinositídeos é muito mais complexa que a via AMPc. Por exemplo, tipos diferentes de células podem conter uma ou mais cinases especializadas dependentes de cálcio e de calmodulina com especificidade de substrato limitada (p. ex., cinase miosina de cadeia leve) em adição a uma cinase geral dependente de cálcio e de calmodulina capaz de fosforilar uma ampla variedade de substratos

proteicos. Além disso, pelo menos nove tipos estruturalmente distintos de proteinocinase C já foram identificados.

Como no sistema AMPc, múltiplos mecanismos abafam ou interrompem a sinalização por esta via. O IP_3 é inativado por desfosforilação; o diacilglicerol ou é fosforilado para gerar ácido fosfatídico, então convertido de volta a fosfolipídeos, ou perde a diacila para gerar ácido araquidônico; o Ca^{2+} é removido ativamente do citoplasma por bombas de Ca^{2+}.

Esses e outros elementos não receptores da via de sinalização cálcio-fosfoinositídeo são de importância considerável em farmacoterapia. Por exemplo, o íon de lítio, usado no tratamento do transtorno bipolar (maníaco-depressivo), afeta o metabolismo celular de fosfoinositídeos (ver Capítulo 29).

C. Monofosfato cíclico de guanosina (GMPc)

Ao contrário do AMPc, portador ubíquo e versátil de diversas mensagens, o GMPc estabeleceu papéis de sinalização em somente poucos tipos de células. Na mucosa intestinal e no músculo liso vascular, o mecanismo de transdução de sinais baseado em GMPc é um análogo próximo do mecanismo de sinalização mediado por AMPc. Ligantes detectados por receptores da superfície celular estimulam a guanililciclase ligada à membrana a produzir GMPc, e o GMPc atua estimulando proteinocinase dependente de GMPc. As ações do GMPc nessas células são terminadas por degradação enzimática do nucleotídeo cíclico e por desfosforilação dos substratos de cinase.

A concentração aumentada de GMPc causa relaxamento do músculo liso vascular por um mecanismo mediado por cinases, que resulta em desfosforilação das cadeias leves de miosina (ver Figura 12-2). Nessas células musculares lisas, a síntese de GMPc pode ser elevada por dois mecanismos de sinalização transmembrana, utilizando duas guanililciclases diferentes. O peptídeo natriurético atrial, hormônio peptídeo veiculado pelo sangue, estimula um receptor transmembrana por ligação a seu domínio extracelular, ativando dessa forma a ação da guanililciclase que reside no domínio intracelular do receptor. O outro mecanismo medeia respostas ao óxido nítrico (NO; ver Capítulo 19), gerado em células endoteliais vasculares em resposta a agentes vasodilatadores naturais, como acetilcolina e histamina. Depois de entrar na célula-alvo, o óxido nítrico se liga e ativa uma guanililciclase citoplásmica (ver Figura 19-2). Inúmeros fármacos vasodilatadores úteis, como nitroglicerina e nitroprusseato de sódio, usados no tratamento de isquemia cardíaca e hipertensão aguda, agem pela geração ou pelo mimetismo de óxido nítrico. Outros fármacos produzem vasodilatação pela inibição de fosfodiesterases específicas, assim interferindo na quebra metabólica de GMPc. Um desses fármacos é a sildenafila, usada no tratamento de disfunção erétil e hipertensão pulmonar (ver Capítulo 12).

Interação entre mecanismos de sinalização

As vias de sinalização de cálcio-fosfoinositídeo e AMPc se opõem uma à outra em algumas células e são complementares em outras. Por exemplo, agentes vasopressores que contraem músculos lisos agem por mobilização de Ca^{2+} mediada por IP_3, ao passo que agentes relaxantes de músculos lisos com frequência atuam por elevação de AMPc. Em contraste, mensageiros secundários de AMPc e fosfoinositídeo atuam juntos para estimular a liberação de glicose do fígado.

Fosforilação: um tema comum

Quase toda a sinalização por mensageiros secundários envolve fosforilação reversível, que desempenha duas funções principais na sinalização: ampliação e regulação flexível. Na **ampliação**, um tanto como GTP ligado a uma proteína G, a ligação de um grupo fosforila a um resíduo de serina, treonina, ou tirosina amplifica poderosamente o sinal regulador inicial pelo registro de uma memória molecular de que a via foi ativada; a desfosforilação apaga a memória, levando um tempo mais longo para fazê-lo do que o necessário à dissociação de um ligante alostérico. Na **regulação flexível**, especificidades diferentes de substratos das múltiplas proteínas cinases reguladas por mensageiros secundários fornecem pontos de ramificação em vias de sinalização, que podem ser regulados independentemente. Dessa forma, AMPc, Ca^{2+} ou outros mensageiros secundários podem usar a presença ou ausência de cinases ou substratos de cinases particulares para produzir efeitos bastante diferentes em tipos distintos de células. Os inibidores de proteinocinases têm grande potencial como agentes terapêuticos, particularmente em doenças neoplásicas. O trastuzumabe, anticorpo que antagoniza a sinalização por receptor de fator de crescimento (discutida anteriormente), é um agente terapêutico útil para o câncer de mama. Outro exemplo dessa abordagem geral é o imatinibe, inibidor de molécula pequena da tirosinocinase citoplásmica Abl, ativado por vias de sinalização de fator de crescimento. O imatinibe é efetivo no tratamento de leucemia mielógena crônica, causada por um evento de translocação cromossômica que produz fusão proteica ativa Bcr/Abl em células hematopoiéticas.

CLASSES DE RECEPTORES E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Costuma-se inferir a existência de um receptor de fármaco específico a partir do estudo da **relação estrutura-atividade** de um grupo de congêneres estruturalmente semelhantes do fármaco que mimetiza ou antagoniza seus efeitos. Assim, se uma série de agonistas correlatos exibe potências relativas idênticas na produção de dois efeitos distintos, é provável que os dois efeitos sejam mediados por moléculas de receptor similares ou idênticas. Além disso, se receptores idênticos medeiam ambos os efeitos, um antagonista competitivo inibirá ambas as respostas com a mesma K_i; um segundo antagonista competitivo inibirá ambas as respostas com sua própria K_i característica. Assim, estudos da relação entre estrutura e atividade de uma série de agonistas e antagonistas identificam uma espécie de receptor que medeia um conjunto de respostas farmacológicas.

Exatamente o mesmo procedimento experimental pode mostrar que os efeitos observados de um fármaco são mediados por receptores *diferentes*. Nesse caso, os efeitos mediados por receptores diferentes exibem diferentes ordens de potência entre agonistas e valores de K_i distintos para cada antagonista competitivo.

Para onde quer que se olhe, a evolução tem criado muitos receptores diferentes que funcionam para mediar respostas a qualquer sinal químico individual. Em alguns casos, o mesmo produto químico age sobre classes estruturais de receptores completamente diferentes. Por exemplo, a acetilcolina usa canais iônicos com portões de ligantes (AChR nicotínicos) para iniciar um potencial pós-sináptico excitatório (EPSP) rápido

(em milissegundos) em neurônios pós-ganglionares. A acetilcolina também ativa uma classe separada de receptores acoplados à proteína G (AChR muscarínicos), que medeiam efeitos moduladores mais lentos (segundos a minutos) sobre os mesmos neurônios. Além disso, cada classe estrutural geralmente inclui múltiplos subtipos de receptores, muitas vezes com propriedades de sinalização ou reguladoras significativamente diferentes. Por exemplo, várias aminas biogênicas (p. ex., norepinefrina, acetilcolina e serotonina) ativam mais de um receptor, cada um dos quais pode ativar uma proteína G diferente, conforme descrito anteriormente (ver também Tabela 2-1). A existência de muitas classes e subtipos de receptores para o mesmo ligante endógeno tem criado oportunidades importantes para o desenvolvimento de fármacos. Por exemplo, o propranolol, um antagonista seletivo de adrenoceptores β, é capaz de reduzir uma frequência cardíaca acelerada sem impedir o sistema nervoso simpático de causar vasoconstrição, um efeito mediado por receptores α_1.

Aplica-se o princípio da seletividade de fármacos até mesmo a receptores estruturalmente idênticos em células diferentes, como por exemplo, receptores de esteroides, como estrógeno (Figura 2-6). Tipos de células diferentes expressam proteínas acessórias diferentes, que interagem com receptores de esteroides e mudam os efeitos funcionais da interação fármaco-receptor. Por exemplo, o tamoxifeno atua como *antagonista* sobre receptores de estrógeno expressos no tecido mamário, mas como *agonista* sobre receptores de estrógeno nos ossos. Consequentemente, o tamoxifeno é útil não só no tratamento e na profilaxia do câncer de mama, mas também na prevenção da osteoporose por aumentar a densidade óssea (ver Capítulos 40 e 42). Entretanto, o tamoxifeno também cria complicações em mulheres pós-menopausa, por exercer uma ação agonista no útero, estimulando a proliferação de células do endométrio.

O desenvolvimento de novos fármacos não está confinado a agentes que atuam sobre receptores de sinais químicos extracelulares. De modo crescente, os químicos farmacêuticos estão determinando se elementos de vias de sinalização distais aos receptores também servem como alvos de fármacos seletivos e úteis. Já foram abordados fármacos que agem sobre fosfodiesterase e algumas cinases intracelulares. Atualmente, há vários inibidores de cinase adicionais em ensaios clínicos, bem como esforços pré-clínicos direcionados ao desenvolvimento de inibidores de proteínas G.

Relação entre dose do fármaco e resposta clínica

Já se tratou de receptores como moléculas e de como receptores podem ser responsáveis quantitativamente pela relação entre dose ou concentração de um fármaco e respostas farmacológicas, pelo menos em um sistema idealizado. Quando defrontado com um paciente que precisa de tratamento, aquele que prescreve precisa escolher entre uma variedade de fármacos possíveis e delinear um regime de dosagem que tenha probabilidade de benefício máximo e toxicidade mínima. Para tomar decisões terapêuticas racionais, quem prescreve deve compreender como as interações fármaco-receptor estão por trás das relações entre dose e resposta nos pacientes, a natureza e as causas de variação da resposta farmacológica, e as implicações clínicas da seletividade de ação dos fármacos.

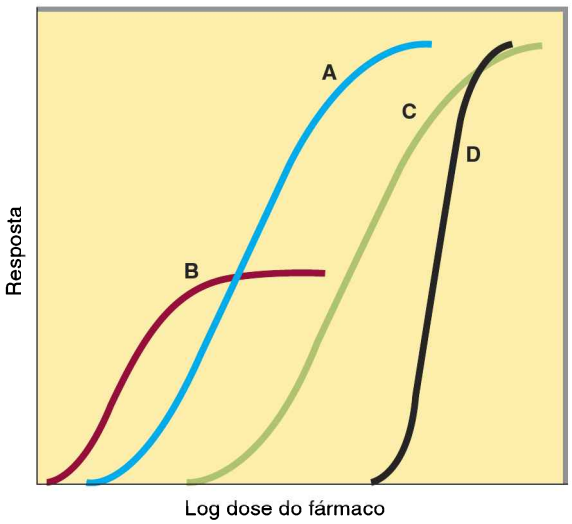


FIGURA 2-15 Curvas graduadas de dose-resposta para quatro fármacos, ilustrando potências farmacológicas e eficácias máximas diferentes. (Ver texto.)

Dose e resposta em pacientes

A. Relações graduadas dose-resposta

Para escolher entre fármacos e determinar as doses apropriadas daquele escolhido, quem prescreve deve saber a **potência farmacológica** relativa e a **eficácia máxima** dos fármacos em relação ao efeito terapêutico desejado. Esses dois termos importantes, com frequência confusos para estudantes e médicos, são explicados por consulta à Figura 2-15, a qual ilustra curvas graduadas de dose-resposta que relacionam a dose de quatro fármacos diferentes à magnitude de um dado efeito terapêutico.

1. Potência **—** Diz-se que os fármacos A e B são mais potentes que os fármacos C e D por causa das posições relativas de suas curvas dose-resposta ao longo de **eixo de dose** da Figura 2-15. Potência refere-se à concentração (EC_{50}) ou dose (ED_{50}) de um fármaco necessária para produzir 50% do efeito máximo do mesmo. Assim, a potência farmacológica do fármaco A na Figura 2-15 é menor do que a do fármaco B, um agonista parcial, porque a EC_{50} de A é maior do que a EC_{50} de B. A potência de um fármaco depende em parte da afinidade (K_d) de receptores para se ligarem com o mesmo e em parte da eficiência com que a interação fármaco-receptor está acoplada à resposta. Algumas doses do fármaco A produzem efeitos maiores do que qualquer dose do fármaco B, apesar de o segundo ser descrito como farmacologicamente mais potente. Tal ocorre porque o fármaco A tem uma eficácia máxima maior (como descrito adiante).

Para uso clínico, é importante distinguir entre a potência de um fármaco e sua eficácia. A efetividade clínica de um fármaco não depende de sua potência (EC_{50}), mas de sua eficácia máxima (ver adiante) e de sua capacidade de alcançar receptores relevantes. Essa capacidade pode depender de sua via de administração, absorção, distribuição pelo corpo e depuração do sangue ou do sítio de ação. Ao decidir sobre qual de dois fármacos administrar a um paciente, aquele que prescreve geralmente deve considerar sua efetividade relativa, em vez de sua potência relativa. A potência farmacológica pode determinar a dose a administrar do fármaco escolhido.

Para propósitos terapêuticos, a potência de um fármaco deve ser declarada em unidades de dosagem, geralmente em termos de um ponto final terapêutico em particular (p. ex., 50 mg para sedação leve, 1 mcg/kg/min para um aumento de 25 bpm da frequência cardíaca. A potência relativa, a razão de doses igualmente efetivas (0,2; 10, etc.), pode ser usada na comparação de um fármaco com outro.

2. Eficácia máxima — Este parâmetro reflete o limite da relação dose-resposta sobre o **eixo de resposta**. Os fármacos A, C e D na Figura 2-15 têm eficácia máxima igual, e todos têm eficácia máxima maior que o fármaco B. A eficácia máxima (às vezes designada simplesmente como eficácia) de um fármaco obviamente é crucial para a tomada de decisões clínicas, quando necessária uma grande resposta. É determinada pelo modo de interagir do fármaco com receptores (como com agonistas parciais*) ou por características do sistema receptor-efetor envolvido.

Assim, diuréticos que atuam em uma porção do néfron podem produzir excreção de líquido e eletrólitos muito maior do que diuréticos que agem em outra parte. Além disso, a eficácia *prática* de um fármaco para se conseguir um ponto final terapêutico (p. ex., aumento da contratilidade cardíaca) pode ser limitada pela propensão do mesmo a causar um efeito tóxico (p. ex., arritmia cardíaca fatal), mesmo que o fármaco pudesse, afora isso, produzir um efeito terapêutico maior.

B. Forma das curvas dose-resposta

Embora as respostas ilustradas nas curvas A, B e C da Figura 2-15 se aproximem do formato de uma relação simples de Michaelis-Menten (transformada em um gráfico logarítmico), algumas respostas clínicas não o fazem. Curvas de dose-resposta extremamente íngremes (p. ex., curva D) podem ter consequências clínicas importantes se a porção superior da curva representar uma extensão indesejável da resposta (p. ex., coma causado por um sedativo-hipnótico). Curvas dose-resposta íngremes em pacientes podem resultar de interações cooperativas de várias ações diferentes de um fármaco (p. ex., efeitos sobre cérebro, coração e vasos periféricos, todos contribuindo para baixar a pressão sanguínea).

C. Curvas quantais de dose-efeito

Curvas de dose-resposta graduadas do tipo descrito anteriormente têm certas limitações em sua aplicação à tomada de decisão clínica. Por exemplo, tais curvas podem ser impossíveis de construir se a resposta farmacológica for um evento de um ou de outro tipo (quantal), como prevenção de convulsões, arritmia ou morte. Além disso, a relevância clínica da relação dose-resposta quantitativa em um só paciente, não importa quão precisamente definida, pode ser limitada em aplicação a outros pacientes, devido ao grande potencial de variabilidade entre indivíduos quanto à gravidade de doenças e resposta a fármacos.

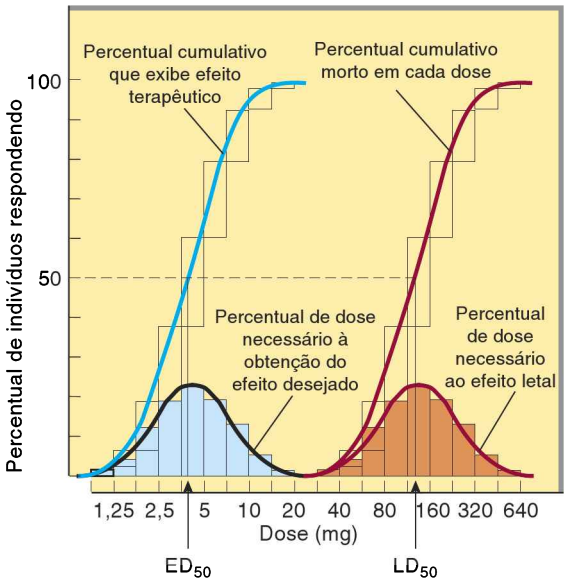


FIGURA 2-16 Gráficos de dose-efeito quantal. As caixas sombreadas (e as curvas em forma de sino acompanhantes) indicam as distribuições de frequência de doses de fármaco necessárias à produção de um efeito especificado; isto é, a porcentagem de animais que precisaram de uma dose particular para exibir o efeito. As caixas vazias (e as curvas coloridas correspondentes) indicam a distribuição de frequência cumulativa das respostas, que são distribuídas de forma log-normal.

Algumas dessas dificuldades são evitadas pela determinação da dose do fármaco necessária à produção de uma magnitude de efeito especificada em um número grande de pacientes individuais, ou em usados em experiências, e pelo lançamento em gráfico da distribuição de frequência cumulativa dos que respondem *versus* a log dose (Figura 2-16). O efeito quantal especificado pode ser escolhido com base na relevância clínica (p. ex., alívio de cefaleia) ou na preservação da segurança em sujeitos de experimentos (p. ex., uso de doses baixas de um estimulante cardíaco e especificação de um aumento de 20 bpm na frequência cardíaca como efeito quantal), ou pode ser um evento inerentemente quantal (p. ex., morte de um animal experimental). No caso da maioria dos fármacos, as doses necessárias à produção de um efeito quantal especificado em indivíduos têm uma distribuição log-normal; isto é, uma distribuição da frequência de tais respostas lançada em gráfico contra o log da dose produz uma curva normal gaussiana de variação (áreas coloridas, Figura 2-16). Quando essas respostas são somadas, a distribuição de frequência cumulativa resultante constitui uma curva de dose-efeito quantal (ou curva dose-percentual) da proporção ou porcentagem de indivíduos que exibem o efeito plotado como uma função da log dose.

A curva de dose-efeito quantal com frequência se caracteriza pela declaração da **dose efetiva mediana** (ED_{50}), que é a dose na qual 50% dos indivíduos exibem o efeito quantal especificado. (A abreviatura ED_{50} tem um significado neste contexto diferente do seu significado em relação a curvas de dose-efeito graduadas, descritas anteriormente.) De modo semelhante, a dose necessária à produção de um efeito tóxico particular em 50% de animais é chamada de **dose tóxica mediana** (TD_{50}). Se o efeito tóxico for a morte do animal, uma **dose letal mediana** (LD_{50}) pode ser definida experimentalmente. Tais valores

* Note-se que "eficácia máxima", usada em um contexto terapêutico, não tem exatamente o mesmo significado que o termo denota no contexto mais especializado de interações fármaco-receptor descritas neste capítulo. Em um sistema *in vitro* idealizado, eficácia denota a eficácia máxima relativa de agonistas e agonistas parciais por meio do mesmo receptor. Em terapêutica, eficácia denota a extensão ou o grau de um efeito que pode ser obtido no paciente intacto. Assim, a eficácia terapêutica pode ser afetada pelas características de uma interação fármaco-receptor em particular, mas também por uma variedade de outros fatores, como abordado no texto.

fornecem uma maneira conveniente de comparar as potências de fármacos em situações experimentais e clínicas. Assim, se as ED_{50} de dois fármacos para se produzir um efeito quantal especificado forem de 5 e 500 mg, respectivamente, então afirma-se que o primeiro fármaco é 100 vezes mais potente do que o segundo quanto àquele efeito em particular. De modo similar, pode-se obter um indicador valioso da seletividade de ação de um fármaco pela comparação de suas ED_{50} quanto a dois efeitos quantais diferentes em uma população (p. ex., supressão da tosse *versus* sedação por fármacos opioides).

Curvas de dose-efeito quantais também são usadas para gerar informações relativas à margem de segurança a se esperar de um fármaco em particular utilizado para produzir um efeito especificado. Uma medida que correlaciona a dose de um fármaco necessária à produção de um efeito desejado com aquela que produz um efeito indesejado é o **índice terapêutico**. Em estudos com animais, o índice terapêutico em geral é definido como a razão da TD_{50} para a ED_{50} quanto a algum efeito terapeuticamente relevante. A precisão possível em estudos com animais pode tornar útil o uso de um índice terapêutico como esse para estimar o benefício potencial de um fármaco em seres humanos. É claro que quase nunca se conhece com precisão real o índice terapêutico em seres humanos; em vez disso, ensaios farmacológicos e experiência clínica acumulada revelam uma variação das doses normalmente efetivas e outra diferente (mas algumas vezes com superposição) das possivelmente tóxicas. O risco de toxicidade aceitável depende da gravidade da doença tratada. Por exemplo, a variação de doses que fornece alívio para uma dor de cabeça comum na maioria dos pacientes deve ser muito mais baixa do que a variação de doses que produz toxicidade séria, mesmo que os efeitos tóxicos ocorram em uma pequena minoria de pacientes. Entretanto, para o tratamento de uma doença letal como o linfoma de Hodgkin, a diferença aceitável entre doses terapêuticas e tóxicas pode ser menor.

Por fim, a curva de dose-efeito quantal e a de dose-resposta graduada resumem conjuntos de informações um tanto diferentes, embora ambas pareçam ter forma sigmoide em um gráfico semilogarítmico (comparar as Figuras 2-15 e 2-16). Informações necessárias para a tomada de decisões terapêuticas racionais são obtidas de cada tipo de curva. Ambas as curvas fornecem informações relativas à **potência** e **seletividade** dos fármacos; a curva de dose-resposta graduada indica a **eficácia máxima** de um fármaco, e a de dose-efeito quantal, a **variabilidade** potencial da capacidade de resposta entre indivíduos.

Variação na capacidade de resposta a fármacos

Os indivíduos variam consideravelmente em sua resposta a um fármaco; em verdade, um só indivíduo pode responder de modo diferente ao mesmo fármaco em ocasiões distintas durante o curso do tratamento. Ocasionalmente, indivíduos exibem uma resposta ao fármaco incomum ou **idiossincrásica**, observada com pouca frequência na maioria dos pacientes. As respostas idiossincrásicas em geral são causadas por diferenças genéticas no metabolismo do fármaco ou por mecanismos imunológicos, inclusive reações alérgicas.

Variações quantitativas na resposta a fármacos são, de modo geral, mais comuns e mais importantes clinicamente. Um paciente individual é **hiporreativo** ou **hiper-reativo** a um fármaco quando a intensidade do efeito de uma dada dose do mesmo é diminuída ou aumentada em comparação com o efeito visto na maioria dos indivíduos. (**Note:** o termo **hipersensibilidade** em geral se refere a reações alérgicas ou outras respostas imunológicas a fármacos). Com alguns fármacos, a intensidade da resposta a uma dada dose pode mudar durante o curso da terapia; nesses casos, a capacidade de resposta geralmente diminui como consequência da administração continuada do fármaco, produzindo um estado de **tolerância** relativa aos efeitos do fármaco. Quando a capacidade de resposta diminui rapidamente após a administração de um fármaco, diz-se que está sujeita a **taquifilaxia**.

Mesmo antes de se administrar a primeira dose de um fármaco, quem prescreve deve considerar fatores que ajudem a predizer a direção e extensão de possíveis variações na capacidade de resposta. Essas incluem a propensão de um fármaco em particular à produção de tolerância ou taquifilaxia, assim como os efeitos de idade, sexo, tamanho corporal, estado mórbido, fatores genéticos e administração simultânea de outros fármacos. Quatro mecanismos gerais contribuem para a variação na capacidade de resposta a fármacos entre pacientes ou em um paciente individual em ocasiões diferentes.

A. Alteração na concentração do fármaco que alcança o receptor

Os pacientes diferem na velocidade de absorção de um fármaco, na sua distribuição por meio dos compartimentos do corpo ou na depuração do fármaco do sangue (ver Capítulo 3). Ao se alterar a concentração do fármaco que atinge receptores relevantes, tais diferenças farmacocinéticas modificam a resposta clínica. Algumas diferenças são previstas com base em idade, peso, sexo, estado mórbido e funções hepática e renal, e pelo teste específico para diferenças genéticas que possam resultar da herança de um complemento funcionalmente distinto das enzimas que metabolizam fármacos (ver Capítulos 3 e 4). Outro mecanismo importante que influencia a disponibilidade do fármaco é o transporte ativo do mesmo a partir do citoplasma, mediado por uma família de transportadores de membrana codificados para os assim chamados de múltipla resistência a fármacos (*MDR*). Por exemplo, a regulação para cima da expressão de transportadores codificados para genes *MDR* é um mecanismo importante pelo qual células tumorais desenvolvem resistência a fármacos anticâncer.

B. Variação na concentração de um ligante receptor endógeno

Este mecanismo contribui muito para a variabilidade de respostas a antagonistas farmacológicos. Assim, o propranolol, antagonista adrenoceptor β, reduz bastante a frequência cardíaca de um paciente cujas catecolaminas endógenas estão elevadas (como no feocromocitoma), mas não afeta a frequência cardíaca em repouso de um corredor de maratona bem treinado. Um agonista parcial pode exibir respostas diferentes ainda mais drásticas: a saralasina, agonista parcial fraco dos receptores de angiotensina II, reduz a tensão arterial em pacientes com hipertensão causada por produção aumentada de angiotensina II e eleva a pressão sanguínea em pacientes que produzem quantidades normais de angiotensina.

C. Alterações de número ou função de receptores

Estudos experimentais têm documentado mudanças na resposta a fármacos causadas por aumentos ou diminuições do

número de sítios receptores ou por alterações na eficiência do acoplamento de receptores a mecanismos efetores distais. Em alguns casos, a mudança do número de receptores é causada por outros hormônios; por exemplo, os hormônios tireoidianos aumentam tanto o número de receptores β no músculo cardíaco de ratos quanto a sensibilidade cardíaca às catecolaminas. Alterações similares provavelmente contribuem para a taquicardia da tireotoxicose em pacientes e explicam a utilidade do propranolol, antagonista adrenoceptor β, para reduzir os sintomas dessa doença.

Em outros casos, o próprio ligante agonista induz à diminuição do número (p. ex., regulação para baixo) ou da eficiência de acoplamento (p. ex., dessensibilização) de seus receptores. Esses mecanismos (discutidos anteriormente em "Mecanismos de sinalização e ações de fármacos") podem contribuir para dois fenômenos clinicamente importantes: em primeiro lugar, a taquifilaxia ou tolerância aos efeitos de alguns fármacos (p. ex., aminas biogênicas e seus congêneres); em segundo, os fenômenos de "rebote" que se seguem à retirada de certos fármacos. Tais fenômenos ocorrem com agonistas ou com antagonistas. Um antagonista pode aumentar o número de receptores em uma célula ou tecido crítico ao impedir a regulação para baixo causada por um agonista endógeno. Quando o antagonista é retirado, o número elevado de receptores pode produzir uma resposta exagerada a concentrações fisiológicas do agonista. Sintomas de retirada potencialmente desastrosos resultam pela razão oposta, quando suspensa a administração de um fármaco agonista. Nessa situação, o número de receptores, diminuído pela regulação para baixo induzida pelo fármaco, é baixo demais para que o agonista endógeno produza estimulação efetiva. Por exemplo, a suspensão da clonidina (um fármaco cuja atividade de agonista adrenoceptor α_2 reduz a pressão sanguínea) pode causar crise hipertensiva, provavelmente porque o fármaco regula para baixo adrenoceptores α_2 (ver Capítulo 11).

Fatores genéticos também desempenham um papel importante na alteração do número ou da função de receptores específicos. Por exemplo, uma variante genética específica do adrenoceptor α_{2C} — quando herdada juntamente com uma variante do adrenoceptor α_1 — confere risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que pode ser reduzido pela intervenção precoce usando-se fármacos antagonistas. A identificação de tais fatores genéticos, parte do campo em desenvolvimento rápido da farmacogenética, é promissora para o diagnóstico clínico e talvez ajude no futuro os médicos a planejarem a terapia farmacológica mais apropriada para pacientes individuais.

Outro exemplo interessante da determinação genética de efeitos sobre a resposta a fármacos é visto no tratamento de cânceres que envolvem sinalização do fator de crescimento excessivo. Mutações somáticas que afetam o domínio de tirosinocinase do receptor do fator de crescimento epidérmico conferem sensibilidade aumentada a inibidores de cinases, tais como gefitinibe, em certos cânceres de pulmão. Esse efeito amplia o efeito antineoplásico do fármaco, e, como a mutação somática é específica para o tumor e não está presente no hospedeiro, o índice terapêutico desses fármacos pode estar aumentado significativamente em pacientes cujos tumores albergam tais mutações.

D. Mudanças em componentes da resposta distais ao receptor

Embora um fármaco inicie suas ações por ligação aos receptores, a resposta observada em um paciente depende da integridade funcional dos processos bioquímicos na célula respondente e regulação fisiológica por sistemas orgânicos interativos. Clinicamente, mudanças nos processos pós-receptores representam a maior e mais importante classe de mecanismos que causam variação na capacidade de resposta à terapia farmacológica.

Antes de começar o tratamento com um fármaco, quem prescreve deve estar consciente das características do paciente capazes de limitar a resposta clínica. Essas características incluem a idade e saúde geral do paciente e — o mais importante — a gravidade e o mecanismo fisiopatológico da doença. A causa potencial mais importante de falha em se obter uma resposta satisfatória é o diagnóstico equivocado ou fisiologicamente incompleto. A terapia farmacológica sempre é mais bem-sucedida quando direcionada com acurácia ao mecanismo fisiopatológico responsável pela doença.

Quando o diagnóstico está correto e o fármaco é apropriado, uma resposta terapêutica insatisfatória pode ser rastreada por mecanismos compensadores no paciente que respondem e se opõem aos efeitos benéficos do fármaco. Por exemplo, aumentos compensadores do tônus nervoso simpático e da retenção de líquido pelos rins contribuem para tolerância aos efeitos anti-hipertensivos de um fármaco vasodilatador. Nesses casos, fármacos adicionais são necessários para se conseguir um efeito terapêutico útil.

Seletividade clínica: efeitos benéficos *versus* tóxicos de fármacos

Embora os fármacos sejam classificados de acordo com suas ações principais, está claro que *nenhum fármaco causa um efeito único, específico*. Por que é assim? É extremamente improvável que algum tipo de molécula de fármaco se ligue somente a um tipo único de molécula receptora, até porque o número de receptores potenciais em cada paciente é muito grande. Mesmo que a estrutura química de um fármaco lhe permitisse ligar-se apenas a um tipo de receptor, os processos bioquímicos controlados por tais receptores teriam lugar em muitos tipos de células e seriam acoplados a várias outras funções bioquímicas; em consequência, o paciente e o receitante provavelmente perceberiam mais de um efeito farmacológico. Em conformidade, os fármacos são apenas *seletivos* — em vez de específicos — em suas ações, porque se ligam a um ou a poucos tipos de receptor mais do que a outros e porque esses receptores controlam processos discretos que resultam em efeitos distintos.

Somente por causa de sua seletividade os fármacos são úteis em medicina clínica. A seletividade pode ser mensurada pela comparação das afinidades de ligação de um fármaco a diferentes receptores, ou se comparando a ED_{50}s para efeitos distintos de um fármaco *in vivo*. No desenvolvimento de fármacos e na medicina clínica, a seletividade geralmente é considerada pela separação dos efeitos em duas categorias: **benéficos** ou **terapêuticos** *versus* **tóxicos** ou **adversos**. As propagandas farmacêuticas e os que prescrevem ocasionalmente usam o termo **efeito colateral**, o qual implica que o efeito em questão é insignificante ou ocorre por meio de uma via lateral ao efeito principal do fármaco; tais implicações com frequência são errôneas.

A. Efeitos benéficos e tóxicos mediados pelo mesmo mecanismo receptor-efetor

Boa parte da toxicidade grave de fármacos na prática clínica representa uma extensão farmacológica direta das sua ações

terapêuticas. Em alguns desses casos (p. ex., sangramento causado por terapia anticoagulante; coma hipoglicêmico devido à insulina), a toxicidade pode ser evitada pelo manejo criterioso da dose do fármaco administrado, guiada pelo monitoramento cuidadoso do efeito (dosagens da coagulação do sangue ou da glicose sérica) e ajudada por medidas auxiliares (evitar o trauma tecidual que pode levar a hemorragia; regulação da ingestão de carboidratos). Em outros casos, a toxicidade pode ser evitada não se administrando o fármaco de forma alguma, se a indicação terapêutica for fraca ou se outro tratamento estiver disponível.

Em certas situações, um fármaco é necessário e benéfico, mas provoca toxicidade inaceitável quando administrado em doses que produzem ótimo benefício. Em tais situações, há necessidade de se adicionar outro fármaco ao regime de tratamento. Ao tratar a hipertensão, por exemplo, a administração de um segundo fármaco permite que o receitante reduza a dose e a toxicidade do primeiro (ver Capítulo 11).

B. Efeitos benéficos e tóxicos mediados por receptores idênticos, mas em tecidos diferentes ou por vias efetoras distintas

Muitos fármacos produzem tanto efeitos desejados quanto adversos, atuando em um só tipo de receptor em tecidos diferentes. Exemplos discutidos neste livro incluem os glicosídeos digitálicos, que agem por inibição de Na^+/K^+-ATPase em membranas celulares; o metotrexato, que inibe a enzima di-hidrofolato redutase e os hormônios glicocorticoides.

Três estratégias terapêuticas são usadas para evitar ou mitigar esse tipo de toxicidade. Em primeiro lugar, o fármaco sempre deve ser usado na dose mais baixa que produza benefício aceitável. Em segundo, fármacos adjuvantes que agem por meio de mecanismos receptores diferentes e produzem toxicidades distintas permitem a redução da dose do primeiro fármaco, assim limitando sua toxicidade (p. ex., uso de outros agentes imunossupressores adicionados aos glicocorticoides no tratamento de distúrbios inflamatórios). Em terceiro, a seletividade das ações do fármaco pode ser aumentada pela manipulação das concentrações do fármaco disponíveis para receptores em partes diferentes do corpo, como por exemplo, pela administração de um glicocorticoide em aerossol nos brônquios em casos de asma.

C. Efeitos benéficos e tóxicos mediados por tipos diferentes de receptores

As vantagens terapêuticas resultantes de novas entidades químicas com melhor seletividade de receptores já foram mencionadas neste capítulo e são descritas em detalhe em capítulos posteriores. Tais fármacos incluem agonistas e antagonistas de adrenoceptores α e β-seletivos, anti-histamínicos H_1 e H_2, agentes bloqueadores nicotínicos e muscarínicos bem como hormônios esteroides seletivos para receptores. Todos esses receptores são agrupados em famílias funcionais, cada uma responsiva a uma classe pequena de agonistas endógenos. Os receptores e seus usos terapêuticos associados foram descobertos pela análise dos efeitos dos sinais químicos fisiológicos — catecolaminas, histamina, acetilcolina e corticosteroides.

Vários outros fármacos foram descobertos pela exploração de efeitos terapêuticos ou tóxicos de agentes quimicamente semelhantes observados em um contexto clínico. Os exemplos incluem a quinidina, as sulfonilureias, os diuréticos tiazídicos, os antidepressivos tricíclicos, os fármacos opioides e os antipsicóticos fenotiazínicos. Com frequência, os novos agentes interagem com receptores de substâncias endógenas (p. ex., opioides e fenotiazínicos para receptores de opioides endógenos e dopamina, respectivamente). É provável que outros fármacos novos sejam descobertos, os quais talvez façam isso no futuro ou levem à descoberta de novas classes de receptores e ligantes endógenos para o desenvolvimento de outros fármacos.

Assim, a propensão de fármacos a se ligarem a classes diferentes de sítios receptores não é apenas um problema potencialmente incômodo no tratamento de pacientes, pois também apresenta um desafio contínuo à farmacologia e uma oportunidade para o desenvolvimento de fármacos novos e mais úteis.

REFERÊNCIAS

Berridge MJ: Unlocking the secrets of cell signaling. Ann Rev Physiol 2005; 67:1.

Cabrera-Vera TM et al.: Insights into G protein structure, function, and regulation. Endocr Rev 2003;24:765.

Civelli O et al.: Orphan GPCRs and their ligands. Pharmacol Ther 2006; 110: 525.

Davies MA, Samuels Y: Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. Oncogene 2010;29:5545.

Feng XH, Derynck R: Specificity and versatility in TGF-beta signaling through Smads. Annu Rev Cell Dev Biol 2005;21:659.

Galandrin S, Oligny-Longpre G, Bouvier M: The evasive nature of drug efficacy: Implications for drug discovery. Trends Pharmacol Sci 2007; 28:423.

Ginty DD, Segal RA: Retrograde neurotrophin signaling: Trk-ing along the axon. Curr Opin Neurobiol 2002;12:268.

Gouaux E, MacKinnon R: Principles of selective ion transport in channels and pumps. Science 2005;310:1461.

Hermiston ML et al.: Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases. J Clin Invest 2002;109:9.

Kenakin T: Principles: Receptor theory in molecular pharmacology. Trends Pharmacol Sci 2004;25:186.

Mosesson Y, Yarden Y: Oncogenic growth factor receptors: Implications for signal transduction therapy. Semin Cancer Biol 2004;14:262.

Pawson T: Dynamic control of signaling by modular adaptor proteins. Curr Opin Cell Biol 2007;19:112.

Rajagopal S, Rajagopal K, Lefkowitz RJ: Teaching old receptors new tricks: biasing seven-transmembrane receptors. Nat Rev Drug Discov 2010; 9:373.

Roden DM, George AL Jr: The genetic basis of variability in drug responses. Nat Rev Drug Discov 2002;1:37.

Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK: The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature 2009;459:356.

Rotella DP: Phosphodiesterase 5 inhibitors: Current status and potential applications. Nat Rev Drug Discov 2002;1:674.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381.

Sorkin A, von Zastrow M: Endocytosis and signaling: Intertwining molecular networks. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:609.

Yu FH et al.: Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. Pharmacol Rev 2005;57:387.

Yuan TL, Cantley LC: PI3K pathway alterations in cancer: Variations on a theme. Oncogene 2008;27:5497.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O propranolol, um bloqueador adrenoceptor β não seletivo, é um agente anti-hipertensivo útil porque reduz o débito cardíaco e, provavelmente, a resistência vascular. Entretanto, também impede a broncodilatação induzida por receptor β_2 e pode precipitar constrição brônquica em indivíduos suscetíveis. Bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamil, também reduzem a pressão sanguínea, mas não causam constrição brônquica nem impedem a broncodilatação. A seleção do fármaco, ou grupo de fármacos, mais apropriado a uma condição requer conhecimento das outras condições que o paciente apresenta e da seletividade dos receptores dos grupos de fármacos disponíveis.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 3

Farmacocinética e farmacodinâmica: dosagem racional e o curso do tempo de ação do fármaco

Nicholas H. G. Holford, M.B., ChB, FRACP

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 85 anos de idade, com 60 kg e creatinina sérica de 1,8 mg/dL, tem fibrilação atrial. Optou-se pelo uso de digoxina para controlar a frequência cardíaca rápida. A concentração-alvo de digoxina no tratamento da fibrilação atrial é de 2 ng/mL. Os comprimidos de digoxina contêm 62,5 e 250 microgramas (mcg). Que dose de manutenção você recomendaria?

A meta da terapêutica é conseguir um efeito benéfico desejado com efeitos adversos mínimos. Quando selecionado um medicamento, o médico deve determinar a dose que mais se aproxima dessa meta. Uma abordagem racional de tal objetivo combina os princípios da farmacocinética com a farmacodinâmica, para esclarecer a relação dose-efeito (Figura 3-1). A farmacodinâmica rege a parte concentração-efeito da interação, e a farmacocinética, dose-concentração (Holford e Sheiner, 1981). Os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação determinam com que rapidez e por quanto tempo o fármaco aparecerá no órgão-alvo. Os conceitos farmacodinâmicos de resposta máxima e sensibilidade determinam a magnitude do efeito em uma concentração particular (ver $E_{máx}$ e C_{50}, Capítulo 2; C_{50} também é conhecida como EC_{50}.

A Figura 3-1 ilustra uma hipótese fundamental da farmacologia, a saber, a existência de uma relação entre o efeito benéfico ou tóxico de um fármaco e a concentração do mesmo. Essa hipótese tem sido documentada em relação a muitos fármacos, como demonstrado nas colunas "Concentrações-alvo" e "Concentrações tóxicas", na Tabela 3-1. A aparente falta de tal relação no caso de alguns fármacos não enfraquece a hipótese básica, mas indica a necessidade de se considerar o curso de tempo da concentração no sítio real do efeito farmacológico (ver adiante).

O conhecimento da relação entre dose, concentração e efeito permite que o médico leve em conta os vários aspectos patológicos e fisiológicos de um paciente em particular, que o tornam diferente de um indivíduo médio na resposta a um determinado fármaco. Assim, a importância da farmacocinética e da farmacodinâmica na assistência a pacientes baseia-se na melhoria do efeito benéfico e na redução da toxicidade obtidas pela aplicação desses princípios.

FARMACOCINÉTICA

A dose "padrão" de um fármaco baseia-se em experimentos realizados com voluntários sadios e pacientes com capacidade média de absorver, distribuir e eliminar o fármaco (ver "Ensaios clínicos: IND e NDA", Capítulo 5). Essa dose não será adequada para todos os pacientes. Vários processos fisiológicos (p. ex., maturação da função orgânica em lactentes) e patológicos (p. ex., insuficiência cardíaca, insuficiência renal) obrigam ao ajuste da dose em pacientes individuais. Esses processos modificam parâmetros farmacocinéticos

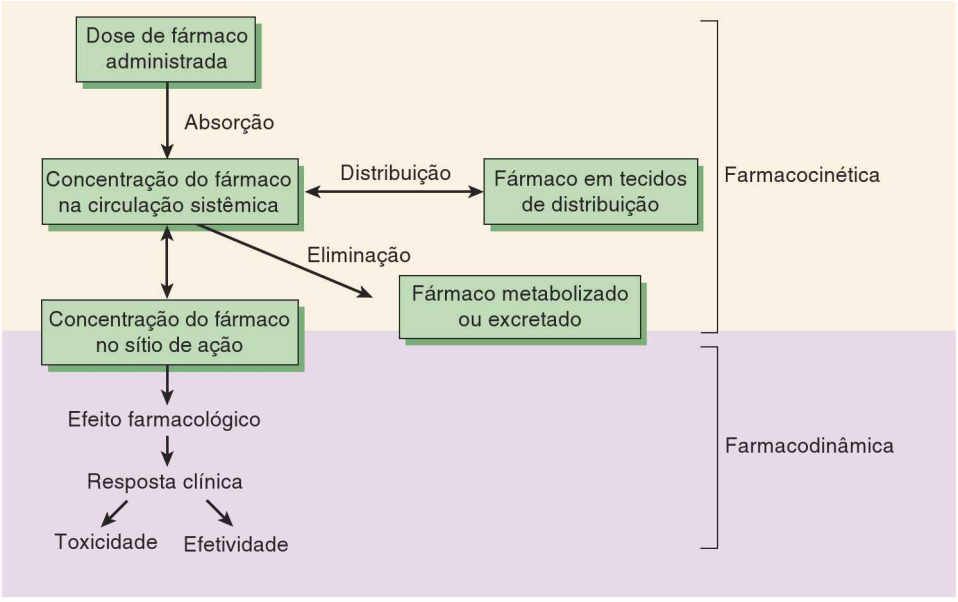


FIGURA 3-1 A relação entre dose e efeito pode ser separada em componentes farmacocinéticos (dose-concentração) e farmacodinâmicos (concentração-efeito). A concentração fornece a ligação entre farmacocinética e farmacodinâmica, e é o foco da abordagem concentração-alvo à dosagem racional. Os três processos primários da farmacocinética são absorção, distribuição e eliminação.

específicos. Os dois parâmetros básicos são **depuração**, a medida da capacidade do corpo de eliminar o fármaco; e **volume de distribuição**, a medida do espaço aparente no corpo disponível ao fármaco. Esses parâmetros estão ilustrados esquematicamente na Figura 3-2, na qual o volume dos recipientes em que os fármacos se difundem representa o volume de distribuição, e o tamanho do fluxo de "drenagem", nas Figuras 3-2B e 3-2D, a depuração.

Volume de distribuição

O volume de distribuição (V) correlaciona a quantidade de fármaco no corpo à concentração do fármaco (C) no sangue ou plasma:

$$V = \frac{\text{Quantidade de fármaco no corpo}}{C} \qquad (1)$$

O V é definido em relação ao sangue, ao plasma ou à água (fármaco não ligado), conforme a concentração usada na equação (1) ($C = C_b$, C_p, ou C_u).

O V calculado a partir da equação (1) é um volume *aparente* que pode ser apreciado pela comparação dos volumes de distribuição de fármacos como digoxina ou cloroquina (Tabela 3-1) com alguns dos volumes físicos do corpo (Tabela 3-2). O volume de distribuição pode exceder em muito qualquer volume físico no corpo, porque ele é o volume *aparentemente* necessário para conter a quantidade de fármaco *homogeneamente* na concentração encontrada no sangue, no plasma ou na água. Os fármacos com V muito altos têm concentrações bem mais elevadas no tecido extravascular do que no compartimento vascular, isto é, *não* são distribuídos de forma homogênea. Os fármacos que são completamente retidos dentro do compartimento vascular têm um volume mínimo de distribuição possível igual ao componente de sangue no qual estão distribuídos — por exemplo, 0,04 L/kg de peso corporal, ou 2,8 L/70 kg (Tabela 3-2) no caso de um fármaco restrito ao compartimento plasmático.

Depuração (*clearance*)

Os princípios de depuração de fármacos assemelham-se aos conceitos de depuração da fisiologia renal. A depuração de um fármaco é o fator que prediz a velocidade de eliminação em relação à concentração do fármaco:

$$CL = \frac{\text{Velocidade de eliminação}}{C} \qquad (2)$$

A depuração, como o volume de distribuição, pode ser definida em relação ao sangue (CL_b), ao plasma (CL_p) ou não ligado em água (CL_u), conforme a concentração mensurada.

É importante observar o caráter aditivo da depuração. A eliminação do fármaco do corpo pode envolver processos que ocorrem no rim, pulmão, fígado e outros órgãos. Dividir a velocidade de eliminação em cada órgão pela concentração de fármaco apresentada a ele gera a depuração respectiva naquele órgão.

TABELA 3-1 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para fármacos selecionados (Ver Speight e Holford, 1997, para uma listagem mais abrangente)

Fármaco	Disponibilidade oral (F) (%)	Excreção urinária (%)[1]	Ligação no plasma (%)	Depuração (L/h/70 kg)[2]	Volume de distribuição (L/70 kg)	Meia-vida (h)	Concentração-alvo	Concentração tóxica
Aciclovir	23	75	15	19,8	48	2,4	…	…
Ácido acetilsalicílico	68	1	49	39	11	0,25	…	…
Ácido salicílico	100	15	85	0,84	12	13	200 mg/L	> 200 mg/L
Ácido valproico	100	2	93	0,462	9,1	14	75 mg/L	> 150 mg/L
Amicacina	…	98	4	5,46	19	2,3	10 mg/L[3]	…
Amoxicilina	93	86	18	10,8	15	1,7	…	…
Ampicilina	62	82	18	16,2	20	1,3	…	…
Anfotericina	…	4	90	1,92	53	18	…	…
Atenolol	56	94	5	10,2	67	6,1	1 mg/L	…
Atropina	50	57	18	24,6	120	4,3	…	…
Captopril	65	38	30	50,4	57	2,2	50 ng/mL	…
Carbamazepina	70	1	74	5,34	98	15	6 mg/mL	> 9 mg/L
Cefalexina	90	91	14	18	18	0,9	…	…
Cefalotina	…	52	71	28,2	18	0,57	…	…
Ciclosporina	30	1	98	23,9	244	15	200 ng/mL	> 400 ng/mL
Cimetidina	62	62	19	32,4	70	1,9	0,8 mg/L	…
Ciprofloxacino	60	65	40	25,2	130	4,1	…	…
Clonidina	95	62	20	12,6	150	12	1 ng/mL	…
Cloranfenicol	80	25	53	10,2	66	2,7	…	…
Clordiazepóxido	100	1	97	2,28	21	10	1 mg/L	…
Cloroquina	89	61	61	45	13.000	214	20 ng/mL	250 ng/mL
Clorpropamida	90	20	96	0,126	6,8	33	…	…
Diazepam	100	1	99	1,62	77	43	300 ng/mL	…
Digoxina	70	67	25	9	500	39	1 ng/mL	> 2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50,4	220	3,7	…	…
Disopiramida	83	55	2	5,04	41	6	3 mg/mL	> 8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	.0,5 ng/mL	…
Eritromicina	35	12	84	38,4	55	1,6	…	…
Etambutol	77	79	5	36	110	3,1	…	> 10 mg/L
Fenitoína	90	2	89	Dependente de conc.[3]	45	Dependente de conc.[6]	10 mg/L	> 20 mg/L
Fenobarbital	100	24	51	0,258	38	98	15 mg/L	> 30 mg/L
Fluoxetina	60	3	94	40,2	2.500	53	…	…
Furosemida	61	66	99	8,4	7,7	1,5	…	> 25 mg/L
Gentamicina	…	76	10	4,7	20	3	3 mg/L[3]	…
Hidralazina	40	10	87	234	105	1	100 ng/mL	…
Imipramina	40	2	90	63	1.600	18	200 ng/mL	> 1 mg/L

(*continua*)

TABELA 3-1 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para fármacos selecionados (*continuação*)

Fármaco	Disponibilidade oral (F) (%)	Excreção urinária (%)[1]	Ligação no plasma (%)	Depuração (L/h/70 kg)[2]	Volume de distribuição (L/70 kg)	Meia-vida (h)	Concentração-alvo	Concentração tóxica
Indometacina	98	15	90	8,4	18	2,4	1 mg/L	> 5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4,9	0,1 mg/L	…
Lidocaína	35	2	70	38,4	77	1,8	3 mg/L	> 6 mg/L
Lítio	100	95	0	1,5	55	22	0,7 mEq/L	> 2 mEq/L
Meperidina	52	12	58	72	310	3,2	0,5 mg/L	…
Metoprolol	38	10	11	63	290	3,2	25 ng/mL	…
Metotrexato	70	48	34	9	39	7,2	750 μM-h[4,5]	> 950 μM-h
Metronidazol	99	10	10	5,4	52	8,5	4 mg/L	…
Midazolam	44	56	95	27,6	77	1,9	…	…
Morfina	24	8	35	60	230	1,9	15 ng/mL	…
Nifedipino	50	0	96	29,4	55	1,8	50 ng/mL	…
Nortriptilina	51	2	92	30	1.300	31	100 ng/mL	> 500 ng/mL
Paracetamol	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	> 300 mg/L
Piridostigmina	14	85	…	36	77	1,9	75 ng/mL	…
Prazosina	68	1	95	12,6	42	2,9	…	…
Procainamida	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	> 14 mg/L
Propranolol	26	1	87	50,4	270	3,9	20 ng/mL	…
Quinidina	80	18	87	19,8	190	6,2	3 mg/L	> 8 mg/L
Ranitidina	52	69	15	43,8	91	2,1	100 ng/mL	…
Rifampicina	?	7	89	14,4	68	3,5	…	…
Sulfametoxazol	100	14	62	1,32	15	10	…	…
Teofilina	96	18	56	2,8	35	8,1	10 mg/L	> 20 mg/L
Terbutalina	14	56	20	14,4	125	14	2 ng/mL	…
Tetraciclina	77	58	65	7,2	105	11	…	…
Tobramicina	…	90	10	4,62	18	2,2	…	…
Tocainida	89	38	10	10,8	210	14	10 mg/L	…
Tolbutamida	93	0	96	1,02	7	5,9	100 mg/L	…
Trimetoprima	100	69	44	9	130	11	…	…
Tubocurarina	…	63	50	8,1	27	2	0,6 mg/L	…
Vancomicina	…	79	30	5,88	27	5,6	20 mg/L[3]	…
Varfarina	93	3	99	0,192	9,8	37	…	…
Verapamil	22	3	90	63	350	4	…	…
Zidovudina	63	18	25	61,8	98	1,1	…	…

[1] Pressupondo-se depuração de creatinina de 100 mL/min/70 kg.

[2] Converte-se para mL/min multiplicando-se o número dado por 16,6.

[3] Concentração média no estado de equilíbrio.

[4] Área-alvo sob a curva de concentração-tempo depois de uma dose única.

[5] Pode ser estimada a partir da C mensurada usando-se $CL = V_{máx}/(k_m + C)$; $V_{máx}$ = 415 mg/dia, K_m = 5 mg/L. Ver texto.

[6] Varia por causa da depuração dependente de concentração.

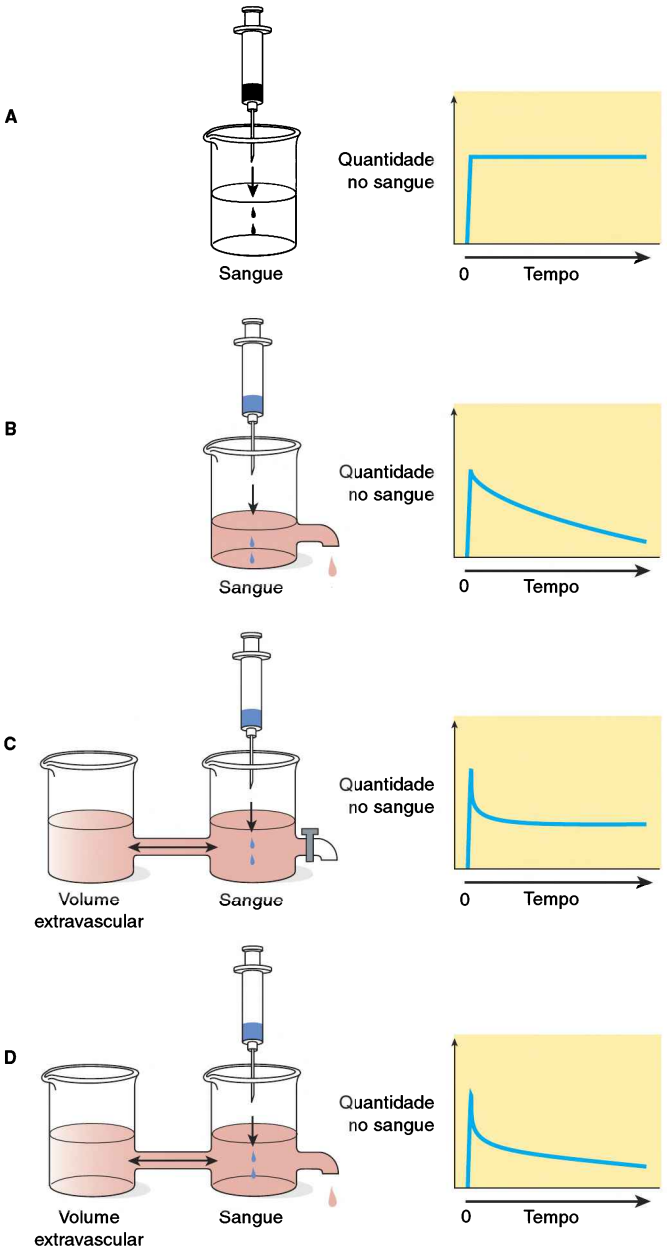


FIGURA 3-2 Modelos de distribuição e eliminação de fármaco. O efeito de se adicionar fármaco ao sangue por injeção intravenosa rápida é representado pela expulsão de uma quantidade conhecida do agente para dentro de uma proveta. O curso no tempo da quantidade de fármaco na proveta é mostrado nos gráficos à direita. No primeiro exemplo (**A**), não há movimento de fármaco para fora da proveta, de modo que o gráfico mostra apenas uma elevação íngreme até o máximo, seguida por um platô. No segundo exemplo (**B**), uma via de eliminação está presente, e o gráfico mostra um declínio lento depois de uma elevação abrupta até o máximo. Como o nível de material na proveta cai, a "pressão" dirigindo o processo de eliminação também cai, e a inclinação da curva diminui. Essa é uma curva de declínio exponencial. No terceiro modelo (**C**), o fármaco colocado no primeiro compartimento ("sangue") se equilibra rapidamente com o segundo compartimento ("volume extravascular"), e a quantidade de fármaco no "sangue" declina exponencialmente para um novo estado de equilíbrio. O quarto modelo (**D**) ilustra uma combinação mais realista do mecanismo de eliminação e equilíbrio extravascular. O gráfico resultante mostra uma fase de distribuição precoce seguida pela fase de eliminação mais lenta.

TABELA 3-2 Volumes físicos (em L/kg de peso corporal) de alguns compartimentos corporais dentro dos quais fármacos podem ser distribuídos

Compartimento e volume	Exemplos de fármacos
Água	
Água corporal total (0,6 L/kg[1])	Moléculas hidrossolúveis pequenas: p. ex., etanol
Água extracelular (0,2 L/kg)	Moléculas hidrossolúveis grandes: p. ex., gentamicina
Sangue (0,08 L/kg) plasma (0,04 L/kg)	Moléculas fortemente ligadas a proteínas plasmáticas e moléculas muito grandes: p. ex., heparina
Gordura (0,2-0,35 L/kg)	Moléculas altamente lipossolúveis: p. ex., DDT
Ossos (0,07 L/kg)	Certos íons: p. ex., chumbo, flúor

[1] Uma cifra média. A quantidade de água corporal total em um homem magro jovem seria 0,7 L/kg; em uma mulher obesa, 0,5 L/kg.

Somadas, essas depurações são iguais à depuração sistêmica total:

$$CL_{rim} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{rim}}{C} \quad (3a)$$

$$CL_{fígado} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{fígado}}{C} \quad (3b)$$

$$CL_{outros} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{outros}}{C} \quad (3c)$$

$$CL_{sistêmica} = CL_{rim} + CL_{fígado} + CL_{outros} \quad (3d)$$

"Outros" tecidos de eliminação incluem os pulmões e sítios adicionais de metabolismo, como sangue ou músculos.

Os dois sítios principais de eliminação de fármacos são os rins e o fígado. A eliminação de fármaco não modificado na urina representa a depuração renal. Dentro do fígado, a eliminação de fármacos ocorre por meio de biotransformação do fármaco precursor em um ou mais metabólitos, ou excreção do fármaco não modificado na bile, ou ambas. As vias de biotransformação são discutidas no Capítulo 4. Para a maioria dos fármacos, a depuração é constante ao longo da variação de concentração encontrada em situações clínicas, isto é, a eliminação não é saturável, e a velocidade de eliminação do fármaco é diretamente proporcional à concentração (recompondo a equação [2]):

$$\text{Velocidade de eliminação} = CL \times C \quad (4)$$

Esta é em geral designada como eliminação de primeira ordem. Quando de primeira ordem, a depuração pode ser estimada pelo cálculo da **área sob a curva** (**ASC**) do perfil de tempo-concentração depois de uma dose. A depuração é calculada a partir da dose dividida pela ASC.

A. Eliminação de capacidade limitada

Para fármacos que exibem eliminação de capacidade limitada (p. ex., fenitoína, etanol), a depuração varia de acordo com a concentração do fármaco obtida (Tabela 3-1). Também é conhecida como de ordem mista, saturável, dependente de dose ou concentração não linear e eliminação de Michaelis-Menten.

A maioria das vias de eliminação de fármacos ficará saturada se a dose, e, portanto, a concentração, for suficientemente alta. Quando o fluxo de sangue em um órgão não limita a eliminação (ver adiante), a relação entre velocidade de eliminação e concentração (C) é expressa matematicamente na equação (5):

$$\text{Velocidade de eliminação} = \frac{V_{máx} \times C}{K_m + C} \qquad (5)$$

$V_{máx}$ é a capacidade máxima de eliminação, e K_m, a concentração do fármaco na qual a velocidade de eliminação é 50% de $V_{máx}$. Em concentrações altas em relação à K_m, a velocidade de eliminação quase não depende da concentração — um estado de eliminação de "ordem pseudozero". Se a velocidade de administração supera a capacidade de eliminação, a estabilidade não pode ser conseguida: a concentração continuará se elevando enquanto continuar a administração. Esse padrão de eliminação de capacidade limitada é importante para três fármacos de uso comum: etanol, fenitoína e ácido acetilsalicílico. A depuração não tem significado real para fármacos com capacidade de eliminação limitada, e a ASC não deve ser usada para descrever a eliminação de tais fármacos.

B. Eliminação dependente de fluxo

Em contraste com a eliminação daqueles de capacidade limitada, alguns fármacos são depurados de imediato pelo órgão responsável por sua eliminação, de modo que, em qualquer concentração clinicamente realista, a maior parte do fármaco no sangue que faz a perfusão do órgão será eliminada na primeira passagem do fármaco através dele. Assim, a eliminação desses fármacos dependerá primariamente da velocidade de aporte destes ao órgão responsável pela eliminação. Consideram-se tais fármacos (ver Tabela 4-7) como de "extração alta", pois são quase completamente extraídos do sangue pelo órgão. O fluxo de sangue para o órgão é o principal determinante do aporte do fármaco, mas a ligação a proteínas do plasma e a partição de células do sangue também são importantes para fármacos bastante ligados que têm extração alta.

Meia-vida

Meia-vida ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para que a quantidade do fármaco se reduza à metade durante a eliminação (ou durante uma infusão constante). No caso mais simples — e o mais útil no desenho de regimes de fármacos —, o corpo pode ser considerado como um compartimento único (conforme ilustrado na Figura 3-2B) de tamanho igual ao volume de distribuição (V). O tempo do curso do fármaco no corpo depende tanto do volume de distribuição quanto da depuração:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}7 \times V}{CL} \qquad (6)$$

Como a eliminação de fármacos pode ser descrita por um processo exponencial, demonstra-se que o tempo gasto pela diminuição em duas vezes é proporcional ao logaritmo natural de 2. A constante 0,7 na equação (6) é uma aproximação do logaritmo natural de 2.

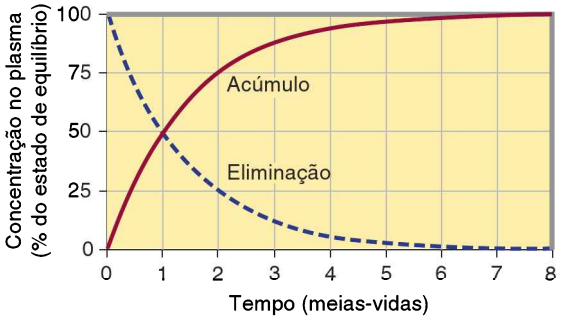


FIGURA 3-3 O curso no tempo do acúmulo e eliminação de fármaco. **Linha sólida**: Concentração plasmática que reflete o acúmulo de um fármaco durante uma velocidade constante de infusão do mesmo. Cinquenta por cento da concentração em estado de equilíbrio são alcançados depois de uma meia-vida; 75%, depois de duas meias-vidas, e mais de 90%, depois de quatro meias-vidas. **Linha tracejada**: Concentrações plasmáticas que refletem a eliminação de um fármaco depois que uma velocidade constante de infusão do mesmo tenha alcançado um estado de equilíbrio. Cinquenta por cento do fármaco se perde depois de uma meia-vida; 75%, depois de duas meias-vidas, etc. A regra prática de que quatro meias-vidas devem decorrer depois do início de um regime de administração de um fármaco, antes que sejam vistos efeitos completos, baseia-se na abordagem da curva de acumulação a mais de 90% da concentração final no estado de equilíbrio.

A meia-vida é útil porque indica o tempo necessário para se atingir 50% do estado de equilíbrio — ou para diminuir 50% das condições de equilíbrio — depois de uma mudança na velocidade de administração do fármaco. A Figura 3-3 mostra o curso de tempo de acúmulo do fármaco durante uma infusão de velocidade constante e o curso de tempo de eliminação do fármaco depois da interrupção de uma infusão que já alcançou um estado de equilíbrio.

Estados mórbidos podem afetar ambos os parâmetros farmacocinéticos primários fisiologicamente relacionados: o volume de distribuição e a depuração. Uma mudança na meia-vida não reflete necessariamente uma alteração na eliminação do fármaco. Por exemplo, pacientes com insuficiência renal crônica têm depuração renal de digoxina diminuída, mas também uma redução do volume de distribuição; o aumento da meia-vida da digoxina não é tão grande como seria de se esperar com base na modificação da função renal. A diminuição do volume de distribuição deve-se à redução renal e da massa musculoesquelética, e à consequente diminuição da ligação tecidual da digoxina à bomba Na^+/K^+-ATPase.

Muitos fármacos exibem farmacocinética de múltiplos compartimentos (conforme ilustrado nas Figuras 3-2C e 3-2D). Nessas condições, a meia-vida terminal "verdadeira", como dada na Tabela 3-1, será maior do que a calculada a partir da equação (6).

Acúmulo de fármaco

Sempre que há doses repetidas, o fármaco se acumula no corpo até que pare sua administração. Isso ocorre porque leva um tempo infinito (teoricamente) para se eliminar o total de uma dada dose. Em termos práticos, significa que, se o intervalo de dosagem for mais curto do que quatro meias-vidas, o acúmulo será detectável.

O acúmulo é inversamente proporcional à fração da dose perdida em cada intervalo de dosagem. A fração perdida é 1 menos a fração remanescente logo antes da próxima dose. A fração remanescente pode ser predita a partir do intervalo de dosagem e da meia-vida. Um índice de acúmulo conveniente é o **fator de acumulação**:

$$\text{Fator de acumulação} = \frac{1}{\text{Fração perdida em um intervalo de dosagem}}$$

$$= \frac{1}{1 - \text{Fração remanescente}} \qquad (7)$$

Para um fármaco administrado uma vez em cada meia-vida, o fator de acumulação é 1/0,5, ou 2. O fator de acumulação indica a razão da concentração do estado de equilíbrio para aquela vista no mesmo tempo logo depois da primeira dose. Assim, as concentrações de pico após doses intermitentes no estado de equilíbrio são iguais à concentração de pico depois da primeira dose multiplicada pelo fator de acumulação.

Biodisponibilidade

Biodisponibilidade é definida como a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica logo depois da administração por qualquer via (Tabela 3-3). A área sob a curva (ASU) do tempo de concentração no sangue é proporcional à extensão da biodisponibilidade de um fármaco, se a eliminação for de primeira ordem (Figura 3-4). Para uma dose intravenosa, presume-se que a biodisponibilidade seja igual à unidade. No caso de um fármaco administrado por via oral, a biodisponibilidade pode ser menos de 100% por duas razões principais — extensão incompleta da absorção através da parede intestinal e eliminação na primeira passagem pelo fígado (ver adiante).

A. Extensão da absorção

Depois da administração oral, um fármaco pode ser absorvido incompletamente, por exemplo, somente 70% de uma dose de digoxina alcançam a circulação sistêmica. Isso se deve sobretudo à falta de absorção do intestino. Outros fármacos são demasiadamente hidrofílicos (p. ex., atenolol) ou lipofílicos (p. ex., aciclovir), para serem absorvidos com facilidade, e sua baixa biodisponibilidade também se deve à absorção incompleta. Se muito hidrofílico, o fármaco não pode atravessar a membrana lipídica celular; se lipofílico demais, o fármaco não é solúvel o bastante para cruzar a camada de água adjacente à célula. Fármacos podem não ser absorvidos por causa de um transportador inverso associado à glicoproteína-P. Esse processo bombeia ativamente o fármaco para fora das células da parede intestinal e de volta para o lúmen do intestino. A inibição da glicoproteína-P e do metabolismo da parede intestinal, por exemplo, por suco de pomelo [ou toranja (*grapefruit*)], pode se associar a um aumento substancial da absorção do fármaco.

TABELA 3-3 Vias de administração, biodisponibilidade e características gerais

Via	Biodisponibilidade (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definição)	A de início mais rápido
Intramuscular (IM)	75 a ≤ 100	Grandes volumes frequentemente factíveis; pode ser dolorosa
Subcutânea (SC)	75 a ≤ 100	Volumes menores que IM; pode ser dolorosa
Oral (VO)	5 a < 100	A mais conveniente: o efeito de primeira passagem pode ser significativa
Retal (VR)	30 a < 100	Efeito de primeira passagem menor do que a oral
Inalatória	5 a < 100	Frequentemente, início muito rápido
Transdérmica	80 a ≤ 100	Geralmente, absorção muito lenta; usada por ausência de efeito de primeira passagem; duração de ação prolongada

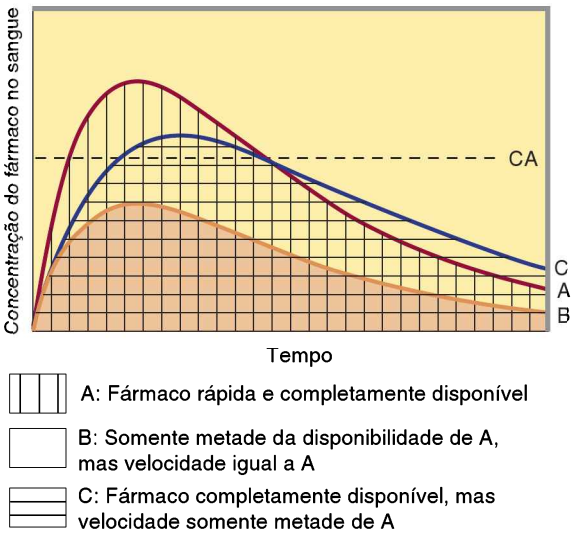


FIGURA 3-4 Curvas de tempo de concentração no sangue, ilustrando como mudanças na velocidade de absorção e extensão da biodisponibilidade podem influenciar tanto a duração da ação como a efetividade da mesma dose total de um fármaco, administrado em três formulações diferentes. A linha tracejada indica a CA do fármaco no sangue.

B. Eliminação de primeira passagem

Após a absorção através da parede intestinal, o sangue da veia porta leva o fármaco ao fígado antes da entrada na circulação sistêmica. Um fármaco pode ser metabolizado na parede intestinal (p. ex., pelo sistema enzimático CYP3A4), ou mesmo no sangue da porta, porém, mais comumente, é o fígado o responsável pelo metabolismo antes de o fármaco atingir a circulação sistêmica. Além disso, o fígado pode excretar o fármaco na bile. Qualquer desses sítios contribui para a redução da biodisponibilidade, e o processo geral é conhecido como eliminação de primeira passagem. O efeito da eliminação hepática na primeira passagem sobre a biodisponibilidade é expresso como a razão de extração (ER):

$$ER = \frac{CL_{\text{fígado}}}{Q} \qquad (8a)$$

onde Q é o fluxo sanguíneo hepático, normalmente cerca de 90 L/h em uma pessoa que pesa 70 kg.

A biodisponibilidade sistêmica do fármaco (F) pode ser prevista a partir da extensão de absorção (f) e da razão de extração (ER):

$$F = f \times (1 - ER) \qquad (8b)$$

Um fármaco como a morfina é quase completamente absorvido (f = 1), de modo que a perda no intestino é irrisória. Contudo, a razão de extração hepática para a morfina é a depuração da morfina (60 L/h/70 kg) dividida pelo fluxo sanguíneo hepático (90 l/h/70 kg), ou 0,67, assim (1 – ER) é 0,33. Portanto, espera-se que a biodisponibilidade da morfina seja de cerca de 33%, o que está próximo do valor observado (Tabela 3-1).

C. Velocidade de absorção

A distinção entre velocidade e extensão de absorção é mostrada na Figura 3-4. A velocidade de absorção é determinada pelo sítio de administração e pela formulação do fármaco. Tanto a velocidade de absorção quanto a extensão do influxo podem influenciar a efetividade clínica de um fármaco. Para as três formas de dosagem ilustradas na Figura 3-4, haveria diferenças significativas na intensidade do efeito clínico. A dosagem da formulação B necessitaria do dobro da dose para atingir concentrações sanguíneas equivalentes às da dosagem da formulação A. Diferenças na velocidade de absorção podem se tornar importantes para fármacos dados como uma dose única, tais como um hipnótico usado para induzir o sono. Nesse caso, o fármaco da formulação de dosagem A atingiria sua concentração-alvo mais cedo do que o fármaco da formulação de dosagem C; as concentrações de A também alcançariam um nível mais alto e permaneceriam acima da concentração-alvo por um período mais longo. Em um regime de doses múltiplas, as formulações de dosagem A e C gerariam as mesmas concentrações médias de nível sanguíneo, embora a formulação de dosagem A viesse a mostrar concentrações máximas um tanto maiores e mínimas mais baixas.

Diz-se que o mecanismo de absorção de um fármaco é de ordem zero quando a velocidade não depende da quantidade do fármaco remanescente no intestino, por exemplo, quando ela é determinada pela velocidade de esvaziamento gástrico ou por uma formulação medicamentosa de liberação controlada. Em contraste, quando a dose é dissolvida em fluidos gastrintestinais, a velocidade de absorção geralmente é proporcional à concentração gastrintestinal e dita de primeira ordem.

Razão de extração e efeito de primeira passagem

A depuração sistêmica não é afetada pela biodisponibilidade. Entretanto, a depuração pode afetar acentuadamente a extensão da disponibilidade, porque determina a razão de extração [equação (8a)]. É claro que concentrações sanguíneas terapêuticas ainda podem ser alcançadas pela via de administração oral, se administradas doses maiores. Contudo, nesse caso, as concentrações dos *metabólitos* do fármaco serão aumentadas significantemente acima daquelas que ocorreriam em seguida à administração intravenosa. A lidocaína e o verapamil são ambos usados para tratar arritmias cardíacas e têm biodisponibilidade menor do que 40%, mas a lidocaína nunca é dada por via oral, porque se acredita que seus metabólitos contribuam para toxicidade no sistema nervoso central. Outros fármacos altamente extraídos pelo fígado incluem isoniazida, morfina, propranolol e vários antidepressivos tricíclicos (Tabela 3-1).

Fármacos com razões de extração altas mostram variações marcantes de biodisponibilidade entre indivíduos, por causa de diferenças de função hepática e fluxo sanguíneo. Essas diferenças explicam a grande variação em concentrações de fármaco que ocorre em indivíduos que recebem doses semelhantes de fármacos altamente excretáveis. Para fármacos altamente extraídos pelo fígado, os sítios de derivação hepática de eliminação (p. ex., na cirrose hepática com derivação portossistêmica) resultam em aumentos substanciais da disponibilidade do fármaco, enquanto fármacos pobremente extraídos pelo fígado (para os quais a diferença entre a concentração de entrada e saída do fármaco é pequena) a derivação do sangue que passa pelo fígado causa pouca alteração na disponibilidade. Os fármacos na Tabela 3-1 que são mal extraídos pelo fígado incluem clorpropamida, diazepam, fenitoína, teofilina, tolbutamida e varfarina.

Vias alternativas de administração e efeito de primeira passagem

Há vários motivos para as diferentes vias de administração utilizadas na medicina clínica (Tabela 3-3) — por conveniência (p. ex., oral), para maximizar a concentração no sítio de ação e minimizá-la em outros locais (p. ex., tópica), para prolongar a duração da absorção do fármaco (p. ex., transdérmica) ou para evitar o efeito de primeira passagem.

O efeito de primeira passagem hepática pode ser evitado, em grande extensão, pelo uso de comprimidos sublinguais e preparados transdérmicos e, em menor extensão, pelo uso de supositórios retais. A absorção sublingual propicia acesso direto às veias sistêmicas — não portais. A via transdérmica oferece a mesma vantagem. Fármacos absorvidos de supositórios no reto inferior entram em vasos que drenam para a veia cava inferior, contornando, assim, o fígado. Entretanto, os supositórios tendem a se mover para cima, para uma região onde predominam veias que levam ao fígado. Assim, só se pode presumir que 50% de uma dose retal contorne o fígado.

Embora fármacos administrados por inalação contornem o efeito da primeira passagem hepática, o pulmão também pode servir como um sítio de perda na primeira passagem por excreção e, possivelmente, metabolismo para fármacos administrados por vias não gastrintestinais ("parenterais").

O CURSO DO TEMPO NO EFEITO DE FÁRMACOS

Os princípios da farmacocinética (discutidos neste capítulo) e os da farmacodinâmica (discutidos no Capítulo 2 e em Holford e Sheiner, 1981) fornecem um esqueleto para a compreensão no curso do tempo no efeito do fármaco.

Efeitos imediatos

No caso mais simples, os efeitos dos fármacos estão diretamente relacionados com as concentrações plasmáticas, mas isso não significa necessariamente que os efeitos são paralelos ao curso do tempo das concentrações. Como a relação entre concentração do fármaco e efeito não é linear (lembrar o modelo $E_{máx}$ descrito no Capítulo 2), o efeito, em geral, não é linearmente proporcional à concentração.

Considere o efeito de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), tal como o enalapril, sobre a ECA no plasma. A meia-vida do enalapril é de cerca de 3 horas. Depois

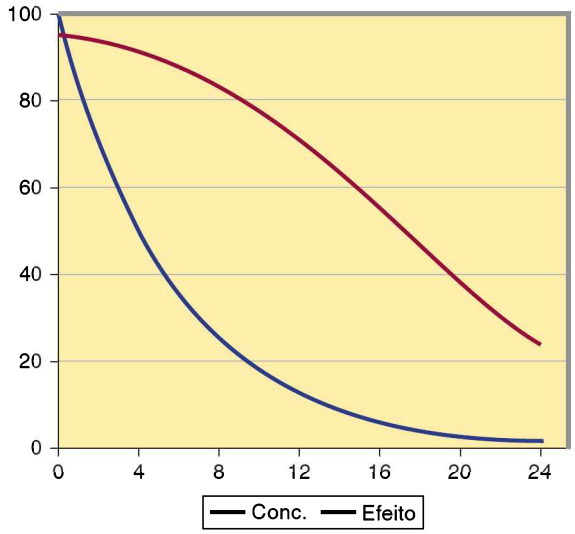


FIGURA 3-5 Curso no tempo das concentrações e efeitos de inibidor da ECA. A linha azul mostra as concentrações plasmáticas de enalapril em nanogramas por mililitro depois de uma dose única oral. A linha vermelha indica a porcentagem de inibição de seu alvo, a ECA. Observe as formas diferentes do curso no tempo da concentração (diminuindo exponencialmente) e o curso no tempo do efeito (diminuindo linearmente em sua porção central).

de uma dose oral de 10 mg, o pico de concentração plasmática em 3 horas fica em torno de 64 ng/mL. O enalapril geralmente é administrado uma vez por dia, de modo que sete meias-vidas decorrerão do tempo do pico de concentração ao fim do intervalo de doses. A concentração de enalapril após cada meia-vida e a extensão correspondente da inibição de ECA são mostradas na Figura 3-5. A extensão da inibição de ECA é calculada usando-se o modelo $E_{máx}$, onde $E_{máx}$, a extensão máxima da inibição, é de 100% e a C_{50}, a concentração do fármaco que produz 50% do efeito máximo, é cerca de 1 ng/mL.

As concentrações plasmáticas de enalapril mudam por um fator de 16 ao longo das primeiras 12 horas (quatro meias-vidas) depois do pico, mas a inibição de ECA só diminuiu 20%. Como as concentrações ao longo desse tempo são tão altas em relação à C_{50}, o efeito sobre ECA é quase constante. Depois de 24 horas, a ECA ainda está inibida em 33%. Isso explica por que um fármaco com meia-vida curta pode ser administrado em dose única diária e, ainda assim, manter seu efeito ao longo do dia. O fator-chave é uma concentração inicial alta em relação à C_{50}. Mesmo que a concentração plasmática em 24 horas seja menor do que 1% de seu pico, essa concentração baixa ainda é metade da C_{50}. Isso é muito comum no caso de fármacos que agem sobre enzimas (p. ex., inibidores da ECA) ou competem em receptores (p. ex., propranolol).

Quando as concentrações estão em uma faixa entre quatro vezes e um quarto da C_{50}, o curso no tempo do efeito é, essencialmente, uma função linear do tempo. Leva quatro meias-vidas para concentrações caírem de um efeito de 80% para 20% de $E_{máx}$ — 15% do efeito se perdem a cada meia-vida ao longo dessa faixa de concentração. Em concentrações abaixo de um quarto da C_{50}, o efeito se torna quase diretamente proporcional à concentração, e o curso no tempo do efeito do fármaco acompanha o declínio exponencial da concentração. Somente quando a concentração é baixa em relação à C_{50} o conceito de uma "meia-vida do efeito do fármaco" tem algum significado.

Efeitos retardados

As alterações nos efeitos dos fármacos com frequência são retardadas em relação a mudanças de concentração plasmática. Esse retardo pode refletir o tempo necessário para que o fármaco se distribua do plasma para o sítio de ação. Isso será o caso para quase todos os fármacos. O retardo devido à distribuição é um fenômeno farmacocinético que pode ser responsável por atrasos de poucos minutos. Esse retardo de distribuição explica a lacuna de efeitos depois da injeção intravenosa rápida de agentes ativos no sistema nervoso central (SNC), tais como o tiopental.

Uma razão comum para mais efeitos retardados de fármacos — especialmente aqueles que levam muitas horas, ou mesmo dias, para ocorrer — é a reposição lenta de uma substância fisiológica que esteja envolvida na expressão do efeito do fármaco. Por exemplo, a varfarina funciona como um anticoagulante pela inibição da vitamina K epoxidase no fígado. A ação da varfarina ocorre rapidamente, e a inibição da enzima correlaciona-se com as concentrações plasmáticas do fármaco. O *efeito clínico* da varfarina, por exemplo, pela International Normalized Ratio (INR), reflete uma diminuição na concentração do complexo protrombínico dos fatores da coagulação. A inibição da vitamina K epoxidase diminui a síntese desses fatores da coagulação, mas o complexo tem uma meia-vida longa (cerca de 14 horas), e é essa meia-vida que determina quanto tempo leva para que a concentração dos fatores da coagulação atinja um novo estado de equilíbrio e para que um efeito do fármaco reflita a concentração plasmática média da varfarina.

Efeitos cumulativos

Alguns efeitos de fármacos estão mais obviamente relacionados com a ação cumulativa do que a uma ação rapidamente reversível. A toxicidade renal dos antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina) é maior quando administrados como infusão constante do que com dosagem intermitente. Pensa-se que é o acúmulo de aminoglicosídeo no córtex renal que causa a lesão dos rins. Embora ambos os esquemas de dosagem produzam a mesma concentração média em estado de equilíbrio, o esquema de doses intermitentes leva a concentrações de pico muito mais altas, que saturam um mecanismo de captação no córtex; assim, o acúmulo total do aminoglicosídeo é menor. A diferença em toxicidade é uma consequência previsível dos diferentes padrões de concentração e do mecanismo de captação saturável.

O efeito de muitos fármacos usados para tratamento do câncer também reflete uma ação cumulativa — por exemplo, a extensão da ligação de um fármaco ao DNA é proporcional à concentração do fármaco e, em geral, irreversível. O efeito sobre o crescimento do tumor é, portanto, uma consequência da exposição cumulativa ao fármaco. Medidas da exposição cumulativa, como a ASC, propiciam um meio de se individualizar o tratamento.

A ABORDAGEM DE CONCENTRAÇÃO-ALVO PARA O DESENHO DE UM REGIME DE DOSAGEM RACIONAL

Um regime racional de dosagem baseia-se no pressuposto de que há uma **concentração-alvo**, a qual produzirá o efeito terapêutico desejado. Pela consideração dos fatores farmacocinéticos que determinam a relação dose-concentração, é possível individualizar o regime de doses para obtenção da concentração-alvo. As

faixas de concentração efetiva mostradas na Tabela 3-1 constituem um guia das concentrações mensuradas quando pacientes estão sendo efetivamente tratados. A concentração-alvo inicial em geral é escolhida a partir da extremidade mais baixa dessa faixa. Em alguns casos, a concentração-alvo também depende do objetivo terapêutico específico — por exemplo, o controle da fibrilação atrial pela digoxina com frequência requer uma concentração-alvo de 2 ng/mL, ao passo que a insuficiência cardíaca geralmente é controlada de modo adequado com uma concentração-alvo de 1 ng/mL.

Dose de manutenção

Na maioria das situações clínicas, os fármacos são administrados de maneira tal a manter um estado de equilíbrio do fármaco no corpo, isto é, só se dá em cada dose fármaco suficiente para repor o eliminado desde a dose precedente. Assim, o cálculo da dose de manutenção apropriada é um objetivo primário. A depuração é o termo farmacocinético mais importante a ser considerado na definição de um regime de dosagem racional para o estado de equilíbrio. No estado de equilíbrio, a velocidade de administração ("velocidade *in*") deve ser igual à velocidade de eliminação ("velocidade *out*"). A substituição da concentração-alvo (CA) para a concentração C na equação (4) prediz a velocidade da dosagem de manutenção:

$$\text{Velocidade de administração}_{ss} = \text{Velocidade de eliminação}_{ss} = CL \times CA \quad (9)$$

Assim, se a concentração-alvo desejada é conhecida, a depuração naquele paciente determina a velocidade de administração. Se o fármaco é dado por uma via que tem uma biodisponibilidade menor do que 100%, então a velocidade de administração predita pela equação (9) deve ser modificada. Para administração oral:

$$\text{Velocidade de administração}_{oral} = \frac{\text{Velocidade de dosagem}}{F_{oral}} \quad (10)$$

Se forem dadas doses intermitentes, a dose de manutenção é calculada a partir de:

$$\text{Dose de manutenção} = \text{Velocidade de administração} \times \text{Intervalo da administração} \quad (11)$$

(Ver Quadro: Exemplo: Cálculos da dose de manutenção.)

Observe-se que a concentração em estado de equilíbrio obtida por infusão contínua, ou a concentração média após dosagem intermitente, depende apenas da depuração. O volume de distribuição e a meia-vida não precisam ser conhecidos para se determinar a concentração plasmática média esperada a partir de uma dada velocidade de administração, ou para predizer a velocidade de administração para uma concentração-alvo desejada. A Figura 3-6 mostra que, em intervalos de dosagem diferentes, as curvas de tempo de concentração têm valores máximo e mínimo diferentes, mesmo que o nível médio seja sempre de 10 mg/L.

Estimativas de velocidade de administração e concentrações médias em estado de equilíbrio, que podem ser calculadas usando-se a depuração, não dependem de qualquer modelo farmacocinético específico. Em contraste, a determinação das concentrações máxima e mínima em estado de equilíbrio requer premissas adicionais sobre o modelo farmacocinético. O fator de acumulação [equação (7)] pressupõe que o fármaco segue um modelo de corpo com um só compartimento (Figura 3-2B), e a previsão do pico de concentração presume que a velocidade de absorção é muito mais rápida do que a velocidade de eliminação. Para o cálculo da estimativa de concentrações máxima e mínima em uma situação clínica, tais premissas geralmente são razoáveis.

Dose de ataque

Quando o tempo para se alcançar um estado de equilíbrio é apreciável, como no caso de fármacos com meias-vidas longas, talvez seja desejável administrar uma dose de ataque que eleve de imediato a concentração do fármaco no plasma para a concentração-alvo. Em teoria, só precisa ser computada a quantidade da dose de ataque — não a velocidade de sua administração — e, para uma primeira aproximação, assim é. O volume de distribuição é o fator de proporcionalidade que correlaciona

Exemplo: Cálculos da dose de manutenção

Uma concentração-alvo de teofilina no plasma de 10 mg/L é desejada para aliviar a asma brônquica aguda em um paciente. Se o paciente não é fumante, apresenta estado normal, exceto pela asma, pode-se usar a depuração média dada na Tabela 3-1, isto é, 2,8 L/h/70 kg. Visto que o fármaco será administrado como uma infusão intravenosa, F = 1.

$$\begin{aligned}\text{Velocidade de administração} &= CL \times CA \\ &= 2{,}8\ \text{L/h/70 kg} \times 10\ \text{mg/L} \\ &= 28\ \text{mg/h/70 kg}\end{aligned}$$

Portanto, neste paciente, a velocidade de infusão apropriada seria 28 mg/h/70kg.

Se o ataque de asma for aliviado, o médico pode manter este nível plasmático usando teofilina oral, dada a cada 12 horas usando-se uma formulação de liberação prolongada, para se aproximar de uma infusão intravenosa contínua. De acordo com a Tabela 3-1, a F_{oral} é 0,96. Quando o intervalo de dosagem for 12 horas, o tamanho de cada dose de manutenção será:

$$\begin{aligned}\text{Dose de manutenção} &= \frac{\text{Velocidade de administração}}{F} \times \text{Intervalo das doses} \\ &= \frac{28\ \text{mg/h}}{0{,}96} \times 12\ \text{horas} \\ &= 350\ \text{mg}\end{aligned}$$

Um tamanho de comprimido ou cápsula próximo da dose ideal de 350 mg seria então prescrito a intervalos de 12 horas. Se um intervalo de doses de 8 horas fosse usado, a dose ideal seria 233 mg; se o fármaco fosse dado uma vez por dia, a dose seria de 700 mg. Na prática, F poderia ser omitida do cálculo já que é tão próxima de 1.

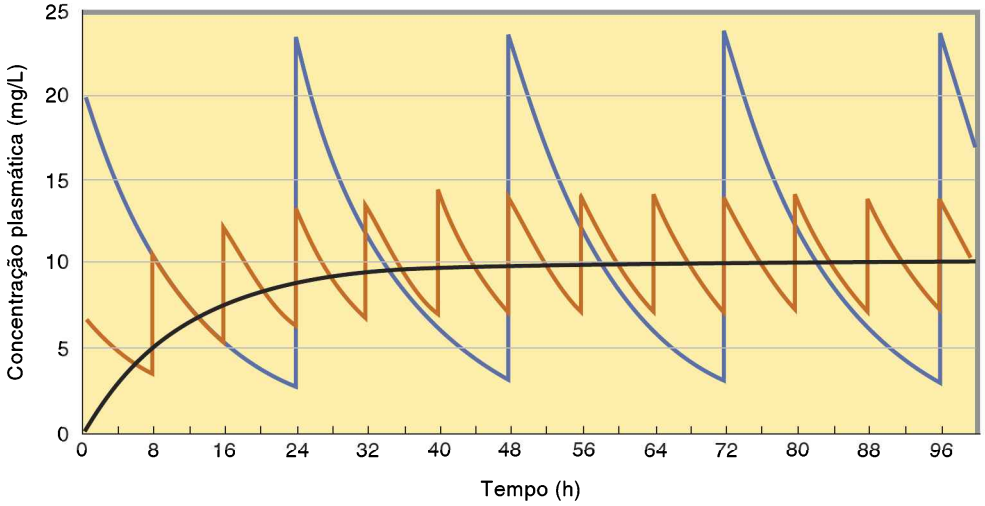


FIGURA 3-6 Relação entre frequência de administração e concentrações plasmáticas máxima e mínima quando se deseja um nível de teofilina no plasma de 10 mg/L em estado de equilíbrio. A linha negra que se eleva suavemente mostra a concentração plasmática conseguida com uma infusão intravenosa de 28 mg/h. As doses para administração a cada 8 horas (linha laranja) são de 224 mg; para administração a cada 24 horas (linha azul), 672 mg. Em cada um dos três casos, a concentração média no plasma em estado de equilíbrio é de 10 mg/L.

a quantidade total de fármaco no corpo à concentração; para que uma dose de ataque atinja a concentração-alvo, então, a partir da equação (1):

$$\text{Dose de ataque} = \begin{matrix}\text{Quantidade no corpo} \\ \text{imediatamente em seguida} \\ \text{à dose de ataque}\end{matrix} = V \times CA \qquad (12)$$

No exemplo da teofilina dado no Quadro, "Exemplo: Cálculos da dose de manutenção", a dose de ataque seria 350 mg (35 L × 10 mg/L) para uma pessoa de 70 kg. Na maioria dos fármacos, a dose de ataque pode ser administrada uma única vez pela via escolhida.

Até este ponto, desconsiderou-se o fato de que alguns fármacos seguem uma farmacocinética mais complexa, de compartimentos múltiplos, como, por exemplo, o processo de distribuição ilustrado pelo modelo de dois compartimentos na Figura 3-2. Isso se justifica na maioria dos casos. Entretanto, em alguns, a fase de distribuição não pode ser ignorada, particularmente em conexão com o cálculo de doses de ataque. Se a velocidade de absorção é rápida em relação à distribuição (i.e., sempre verdadeiro na administração intravenosa rápida), a concentração do fármaco no plasma que resulta de uma dose de ataque apropriada — calculada usando-se o volume de distribuição aparente — pode, no início, ser consideravelmente mais alta do que o desejado. É possível que ocorra toxicidade grave, ainda que transitoriamente. Isso é de especial relevância, por exemplo, na administração de fármacos antiarrítmicos como a lidocaína, quando pode acontecer uma resposta tóxica quase imediata. Assim, embora a estimativa da *quantidade* de uma dose de ataque esteja bastante correta, a *velocidade de administração* às vezes é crucial na prevenção de concentrações excessivas do fármaco, e a administração lenta de um fármaco intravenoso (ao longo de minutos em vez de segundos) é quase sempre uma prática prudente.

Quando doses intermitentes são dadas, a dose de ataque calculada a partir da equação (12) só atinge a concentração média de estado de equilíbrio, e não se equipara à concentração-pico de estado de equilíbrio (Figura 3-6). Para se equiparar à concentração-pico no estado de equilíbrio, a dose de ataque pode ser calculada a partir da equação (13):

$$\text{Dose de ataque} = \text{Dose de manutenção} \times \text{Fator de acumulação} \qquad (13)$$

INTERVENÇÃO NA CONCENTRAÇÃO-ALVO: APLICAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA NA INDIVIDUALIZAÇÃO DA DOSE

Os princípios básicos já delineados podem ser aplicados à interpretação de medidas clínicas de concentração do fármaco com base nas três principais variáveis farmacocinéticas: absorção, depuração e volume de distribuição (e a variável derivada meia-vida). Além disso, pode ser necessário considerar duas variáveis farmacodinâmicas: o efeito máximo atingível no tecido-alvo e a sensibilidade do tecido ao fármaco. As doenças podem modificar todos esses parâmetros, e a capacidade de prever o efeito de estados mórbidos sobre parâmetros farmacodinâmicos é importante para o ajuste apropriado da dosagem em tais casos (ver Quadro: A estratégia da concentração-alvo).

Variáveis farmacocinéticas

A. Absorção

A quantidade de fármaco que entra no corpo depende da adesão do paciente ao regime prescrito e da velocidade e extensão da transferência do sítio de administração para o sangue.

Dose excessiva e subdosagem em relação à dosagem prescrita — ambas aspectos de falta de adesão — com frequência são detectadas por mensurações de concentração, quando obtidos desvios grosseiros dos valores esperados. Se for verificado que a adesão é adequada, anormalidades de absorção no

A estratégia da concentração-alvo

O reconhecimento do papel essencial da concentração em ligar farmacocinética e farmacodinâmica leva naturalmente à estratégia de concentração-alvo. Princípios de farmacodinâmica são usados para se prever a concentração necessária a fim de se conseguir um grau particular de efeito terapêutico. Essa concentração-alvo pode então ser obtida pelo uso de princípios farmacocinéticos para se chegar a um regime de dosagem adequado (Holford, 1999). A estratégia de concentração-alvo é um processo para otimizar a dose em um indivíduo com base em uma resposta substituta mensurada, tal como a concentração do fármaco:

1. Escolher a concentração-alvo (CA).
2. Predizer o volume de distribuição (V) e a depuração (CL) com base em valores da população-padrão (p. ex., Tabela 3-1), com ajustes para fatores como peso e função renal.
3. Dar uma dose de ataque ou de manutenção calculada a partir de CA, V e CL.
4. Mensurar a resposta do paciente e a concentração do fármaco.
5. Revisar V e/ou CL com base na concentração mensurada.
6. Repetir as etapas 3 a 5, ajustando a dose prevista para se conseguir a CA.

intestino delgado podem ser a causa de concentrações anormalmente baixas. Variações na extensão de biodisponibilidade raramente são causadas por irregularidades na manufatura da formulação particular do fármaco. O mais comum é que variações de biodisponibilidade se devam ao metabolismo durante a absorção.

B. Depuração

Preve-se depuração anormal quando há uma deficiência importante da função dos rins, fígado ou coração. A depuração de creatinina consiste em um indicador quantitativo útil da função renal. De modo inverso, a depuração de fármacos pode ser um indicador útil das consequências funcionais da insuficiência cardíaca, renal ou hepática, frequentemente com precisão maior do que achados clínicos ou outros exames de laboratório. Por exemplo, quando a função renal está mudando de modo rápido, a estimativa da depuração de antibióticos aminoglicosídeos pode ser um indicador mais acurado da filtração glomerular do que a creatinina sérica.

Tem se mostrado que a doença hepática reduz a depuração e prolonga a meia-vida de muitos fármacos. Contudo, para vários outros fármacos que são eliminados por processos hepáticos, nenhuma alteração da depuração ou da meia-vida tem sido observada com doença hepática similar. Isso reflete o fato de que a doença hepática nem sempre afeta a depuração hepática intrínseca. No presente, não há um marcador confiável da função hepática de metabolização de fármacos que possa ser utilizado para predizer alterações da depuração hepática, de modo análogo à depuração de creatinina como um marcador da depuração renal de fármacos.

C. Volume de distribuição

O volume de distribuição aparente reflete um balanço entre ligação a tecidos, que diminui a concentração plasmática e torna maior o volume aparente, e ligação a proteínas do plasma, que aumenta a concentração plasmática e torna o volume aparente menor. Mudanças, ou na ligação tecidual, ou na plasmática, podem alterar o volume de distribuição aparente determinado a partir de mensurações da concentração no plasma. As pessoas mais idosas têm uma diminuição relativa da massa muscular esquelética e tendem a apresentar um volume aparente menor de distribuição da digoxina (que se liga a proteínas de músculos). O volume de distribuição pode ser superestimado em pacientes obesos, se baseado no peso corporal e o fármaco não penetrar bem em tecidos adiposos, como é o caso da digoxina. Em contraste, a teofilina tem um volume de distribuição semelhante àquele da água corporal total. O tecido adiposo tem quase tanta água como outros tecidos, de modo que o volume total aparente de distribuição da teofilina é proporcional ao peso corporal, mesmo em pacientes obesos.

O acúmulo anormal de líquido — edema, ascite, derrame pleural — pode aumentar bastante o volume de distribuição de fármacos como a gentamicina, que são hidrofílicos e têm volumes de distribuição pequenos.

D. Meia-vida

As diferenças entre depuração e meia-vida são importantes na definição dos mecanismos subjacentes para o efeito de um estado mórbido sobre a disposição de fármacos. Por exemplo, a meia-vida do diazepam aumenta com a idade do paciente. Quando se relaciona a depuração à idade, verifica-se que a depuração desse fármaco não muda com a idade. A meia-vida crescente do diazepam em verdade resulta de alterações do volume de distribuição com a idade; os processos metabólicos responsáveis pela eliminação do fármaco são muito constantes.

Variáveis farmacodinâmicas

A. Efeito máximo

Todas as respostas farmacológicas devem ter um efeito máximo ($F_{máx}$). Não importa quão alta seja a concentração do fármaco, alcança-se um ponto além do qual nenhum incremento adicional de reposta é obtido.

Se o aumento da dose no caso de um paciente particular não levar a uma resposta clínica adicional, é possível que o efeito máximo tenha sido alcançado. O reconhecimento do efeito máximo é útil para evitar aumentos ineficazes de dose, com o consequente risco de toxicidade.

B. Sensibilidade

A sensibilidade do órgão-alvo à concentração de fármacos é refletida pela concentração necessária para produzir 50% do efeito máximo, a C_{50}. Detecta-se sensibilidade diminuída ao fármaco por meio da mensuração de concentrações do mesmo que costumam estar associadas à resposta terapêutica, em um paciente que não tenha respondido. Isso pode resultar de fisiologia anormal — a hipercaliemia, por exemplo, diminui a capacidade de resposta à digoxina — ou de antagonismo farmacológico — os bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo, dificultam a resposta inotrópica à digoxina.

A sensibilidade aumentada a um fármaco geralmente é sinalizada por respostas exageradas a doses pequenas ou

moderadas. A natureza farmacodinâmica dessa sensibilidade pode ser confirmada pela mensuração de concentrações do fármaco baixas em relação ao efeito observado.

INTERPRETAÇÃO DE MENSURAÇÕES DE CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACOS

Depuração

A depuração é o fator isolado mais importante na determinação de concentrações de fármacos. A interpretação de mensurações de concentrações de fármacos depende de um entendimento claro de três fatores que influenciam a depuração: a dose, o fluxo sanguíneo orgânico e a função intrínseca do fígado ou dos rins. Cada um desses fatores deve ser considerado ao se interpretar a depuração estimada a partir de uma mensuração de concentração de fármaco. Também se deve reconhecer que mudanças na ligação a proteínas podem levar os descuidados a acreditar que há uma alteração da depuração, quando, de fato, a eliminação do fármaco não está alterada (ver Quadro: Ligação às proteínas plasmáticas: é importante?). Eis os fatores que afetam a ligação a proteínas:

1. **Concentração de albumina:** Fármacos como fenitoína, salicilatos e disopiramida são bastante ligados à albumina do plasma. Os níveis de albumina são baixos em muitos estados mórbidos, resultando em concentrações totais do fármaco mais baixas.
2. **Concentração de glicoproteína ácida α_1:** A glicoproteína ácida α_1 é uma proteína de ligação importante, com sítios de ligação para fármacos como quinidina, lidocaína e propranolol. Está aumentada em distúrbios inflamatórios agudos e causa alterações relevantes na concentração plasmática total desses fármacos, embora a eliminação do fármaco esteja inalterada.
3. **Ligação a proteínas limitada pela capacidade:** A ligação de fármacos a proteínas plasmáticas é limitada pela capacidade. As concentrações terapêuticas de salicilatos e prednisolona mostram ligação a proteínas dependente da concentração. Como a concentração de fármaco não ligado é determinada pela velocidade de administração e depuração — que não está alterada, no caso desses fármacos de baixa razão de extração, pela ligação a proteínas —, aumentos da velocidade de administração causam modificações correspondentes na concentração não ligada importantes quanto à farmacodinâmica. Em contraste, a concentração total do fármaco aumentará com menos rapidez do que a velocidade de administração sugeriria quando a ligação a proteínas se aproxima da saturação em concentrações mais altas.

Histórico da administração

Um histórico acurado da administração é essencial, caso se deseje obter o valor máximo da mensuração de concentração do fármaco. De fato, se um histórico da administração é desconhecido ou incompleto, a mensuração da concentração de fármaco perde todo o valor preditivo.

Momento da coleta para a mensuração da concentração

As informações sobre a velocidade e extensão da absorção de um fármaco em um paciente individual raramente têm grande importância clínica. Entretanto, a absorção em geral ocorre durante as primeiras 2 horas após a administração de uma dose de fármaco e varia de acordo com a ingestão de alimentos, postura e atividade. Portanto, é importante que se evite coletar sangue até que a absorção esteja completa (cerca de 2 horas depois de uma dose oral). Tentativas para mensurar picos de concentração logo depois da administração oral geralmente são malsucedidas

Ligação às proteínas plasmáticas: é importante?

A ligação às proteínas plasmáticas com frequência é mencionada como um fator que desempenha um papel em farmacocinética, farmacodinâmica e interações medicamentosas. Entretanto, não há exemplos clinicamente relevantes de alterações na disposição ou efeitos de fármacos que possam ser atribuídos com clareza a mudanças na ligação a proteínas do plasma (Benet e Hoener, 2002). A ideia de aumento da concentração de fármaco não ligado e o seu efeito, bem como, talvez, de produção de toxicidade, se um fármaco fosse deslocado de proteínas plasmáticas parece um mecanismo simples e óbvio. Infelizmente, essa teoria simples, apropriada para um tubo de ensaio, não funciona no corpo, que é um sistema aberto capaz de eliminar o fármaco não ligado.

Em primeiro lugar, uma mudança aparentemente drástica na fração não ligada de 1% para 10% libera menos de 5% da quantidade total de fármaco no corpo para o componente não ligado, porque menos de um terço do fármaco no corpo se liga a proteínas do plasma, mesmo nos casos mais extremos (p. ex., varfarina). É claro que o fármaco deslocado da proteína plasmática se distribui em todo o volume de distribuição, de modo que um aumento de 5% na quantidade de fármaco não ligado no corpo produz no máximo um aumento de 5% do fármaco não ligado farmacologicamente ativo no sítio de ação.

Em segundo lugar, quando a quantidade de fármaco não ligado ao plasma aumenta, a velocidade de eliminação cresce (se a depuração não ligada estiver inalterada); depois de quatro meias-vidas, a concentração não ligada retorna a seu valor prévio de estado de equilíbrio. Quando interações medicamentosas associadas a deslocamento da ligação a proteínas e efeitos clinicamente importantes foram estudados, constatou-se que o fármaco deslocador é também um inibidor da depuração, e é a alteração na *depuração* do fármaco *não ligado* o mecanismo relevante que explica a interação.

A importância clínica da ligação às proteínas plasmáticas é somente ajudar na interpretação de concentrações mensuradas do fármaco. Quando as proteínas plasmáticas estão mais baixas do que o normal, a concentração total do fármaco é mais baixa, mas concentrações não ligadas não são afetadas.

e comprometem a validade da mensuração, porque não se pode ter certeza de que a absorção foi completa.

Alguns fármacos, como digoxina e lítio, levam várias horas para se distribuir nos tecidos. Amostras de digoxina devem ser coletadas pelo menos 6 horas depois da última dose, e de lítio, logo antes da próxima dose (geralmente 24 horas depois da última). Os aminoglicosídeos se distribuem muito rapidamente, mas ainda assim é prudente esperar 1 hora depois de aplicada a dose antes de se coletar uma amostra.

A depuração é de pronto estimada a partir da velocidade de administração e da concentração média em estado de equilíbrio. Amostras de sangue devem ser obtidas no tempo apropriado para se estimar a concentração em estado de equilíbrio. Contanto que o estado de equilíbrio tenha sido abordado (pelo menos três meias-vidas de administração constante), uma amostra obtida próximo do ponto médio do intervalo de dosagem geralmente estará perto da concentração média em estado de equilíbrio.

Previsões iniciais de volume de distribuição e depuração

A. Volume de distribuição

Costuma-se calcular o volume de distribuição de um paciente individual usando-se o peso corporal (nos valores da Tabela 3-1, presume-se um peso corporal de 70 kg). Se um paciente é obeso, fármacos que não penetram de imediato na gordura (p. ex., gentamicina e digoxina) devem ter seus volumes calculados a partir da massa livre de gordura (FFM), conforme mostrado adiante. O peso corporal total (WT) está em quilogramas, e a altura (HTM), em metros:

$$\text{Para mulheres: FFM (kg)} = \frac{37{,}99 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{35{,}98 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}} \qquad (14a)$$

$$\text{Para homens: FFM (kg)} = \frac{42{,}92 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{30{,}93 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}} \qquad (14b)$$

Pacientes com edema, ascite ou derrames pleurais oferecem um volume de distribuição maior aos antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina) do que o previsto pelo peso corporal. Em tais pacientes, o peso deve ser corrigido como a seguir: subtrair do peso corporal mensurado uma estimativa do peso do acúmulo excessivo de líquido. Usa-se o peso corporal "normal" resultante para se calcular o volume normal de distribuição. Finalmente, esse volume normal deve ser aumentado em 1 L para cada quilograma de excesso de líquido estimado. Essa correção é importante por causa dos volumes de distribuição relativamente pequenos de fármacos hidrossolúveis.

B. Depuração

Fármacos depurados pelos rins com frequência requerem o ajuste da depuração em proporção à função renal. Isso pode ser estimado convenientemente a partir da depuração de creatinina, calculada em função de uma dosagem única de creatinina sérica e da taxa prevista de produção de creatinina.

A taxa prevista de produção de creatinina em mulheres é 85% do valor calculado, porque elas têm uma massa muscular por quilograma menor, e é a massa muscular que determina a produção de creatinina. A massa muscular como uma fração do peso corporal diminui com a idade, e é por isso que a idade aparece na equação de Cockcroft-Gault.*

A diminuição da função renal com a idade não depende da diminuição na produção de creatinina. Por causa da dificuldade de se obterem coletas completas de urina, a depuração de creatinina calculada dessa forma é pelo menos tão confiável quanto as estimativas baseadas em coletas de urina. No caso de pacientes obesos, a massa livre de gordura [equação (14)] deve ser considerada em vez do peso corporal total, e feita correção para o catabolismo muscular em pacientes com enfermidades graves.

Revisão de estimativas individuais do volume de distribuição e depuração

A abordagem com bom-senso à interpretação de concentrações de fármacos compara previsões de parâmetros farmacocinéticos e concentrações esperadas a valores mensurados. Se as concentrações mensuradas diferem em mais de 20% dos valores previstos, devem ser calculadas estimativas revisadas de V ou CL para aquele paciente, usando-se a equação (1) ou a (2). Se a alteração calculada for maior que um aumento de 100% ou diminuição de 50%, ou em V, ou em CL, as premissas feitas sobre o tempo da coleta de amostra e a história de dosagem devem ser examinadas com atenção.

Por exemplo, se um paciente está tomando 0,25 mg de digoxina por dia, o médico espera que a concentração do fármaco seja cerca de 1 ng/mL. Isso se fundamenta em valores típicos de biodisponibilidade de 70% e depuração total de cerca de 7 L/h (CL_{renal} 4 L/h, $CL_{\text{não renal}}$ 3 L/h). Se o paciente tem insuficiência cardíaca, a depuração não renal (hepática) pode ser diminuída pela metade por causa de congestão e hipoxia hepática, de modo que a depuração esperada se torna 5,5 L/h. Espera-se, então, que a concentração seja cerca de 1,3 ng/mL. Suponha-se que a concentração realmente mensurada seja 2 ng/mL. Por bom-senso, a divisão ao meio da dose diária conseguiria uma concentração-alvo de 1 ng/mL. Essa abordagem implica uma depuração revisada de 3,5 L/h. A depuração menor em comparação ao valor esperado de 5,5 L/h pode refletir deficiência adicional da função renal devido à insuficiência cardíaca.

Essa técnica é enganosa se o estado de equilíbrio não houver sido alcançado. Pelo menos uma semana de dosagem regular (3 a 4 meias-vidas) deve decorrer antes que o método implícito seja confiável.

REFERÊNCIAS

Benet LZ, Hoener B: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2002;71:115.

Holford NHG: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. 2011; http://www.fmhs.auckland.ac.nz/sms/pharmacology/holford/teaching/medsci722

Holford NHG: Target concentration intervention: Beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol 1999:48:9.

Holford NHG, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet 1981;6:429.

Speight T, Holford NHG: *Avery's Drug Treatment*, 4th ed. Adis International, 1997.

---

* A equação de Cockcroft-Gault é dada no Capítulo 60.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Cerca de 67% da depuração total padrão de digoxina é renal, de modo que a depuração renal padrão corresponde a 0,67 × 9 L/h = 6 L/h/70 kg, com depuração de creatinina de 100 mL/min, e a depuração não renal, a (1 – 0,67) × 9 L/h = 3 L/h/70 kg (ver Tabela 3-1 para parâmetros farmacocinéticos padrão). A depuração de creatinina prevista é de 22 mL/min (Cockcroft e Gault), de modo que a depuração renal de digoxina corresponde a 6 × 22/100 × 60/70 = 1,1 L/h; a depuração não renal, a 2,7 × 60/70 = 2,6 L/h, e a depuração total, a 3,7 L/h. A velocidade da dose de manutenção parenteral é 2 mcg/L × 3,7 L/h = 7,4 mcg/h. A dosagem oral uma vez por dia com biodisponibilidade de 0,7 precisaria de uma dose de manutenção diária de 7,4/0,7 × 24 = 254 mcg/dia. Uma dose prática seria um comprimido de 250 mcg/dia.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 4

Biotransformação de fármacos

Maria Almira Correia, Ph.D.

Os seres humanos são expostos diariamente a uma grande variedade de compostos estranhos chamados de **xenobióticos** — substâncias absorvidas por meio dos pulmões ou da pele, ou, mais comumente, ingeridas, ou de forma não intencional, como compostos presentes em alimentos e bebidas, ou deliberadamente, como fármacos ou drogas para propósitos terapêuticos ou "recreativos". A exposição a xenobióticos ambientais pode ser inadvertida e acidental, ou — quando estão presentes como componentes do ar, da água e de alimentos — inevitável. Alguns xenobióticos são inócuos, mas outros provocam respostas biológicas. Tais respostas dependem, com frequência, da conversão da substância absorvida em um metabólito ativo. A discussão que se segue é aplicável a xenobióticos em geral (inclusive fármacos) e, em alguma extensão, a compostos endógenos.

POR QUE A BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS É NECESSÁRIA?

A excreção renal desempenha um papel central no fim da atividade biológica de alguns fármacos, sobretudo daqueles que têm volumes moleculares pequenos ou que possuem características polares, como grupos funcionais completamente ionizados em pH fisiológico. Contudo, muitos fármacos não possuem tais propriedades físico-químicas. As moléculas orgânicas farmacologicamente ativas tendem a ser lipofílicas e permanecem não ionizadas, ou só parcialmente ionizadas, em pH fisiológico; estas são reabsorvidas de imediato do filtrado glomerular no néfron. Com frequência, certos compostos lipofílicos são bastante ligados a proteínas plasmáticas e podem não ser prontamente filtrados no glomérulo. Em consequência, a maioria dos fármacos teria uma duração de ação prolongada se o fim de sua ação dependesse apenas da excreção renal.

Um processo alternativo que pode levar ao término ou à alteração da atividade biológica é o metabolismo. Em geral, os xenobióticos lipofílicos são transformados em produtos mais polares e, portanto, excretados mais prontamente. O papel que o metabolismo desempenha na inativação de fármacos lipossolúveis pode ser bastante drástico. Por exemplo, barbitúricos lipofílicos, como tiopental e fenobarbital, teriam meias-vidas bastante longas, se não fosse por sua conversão metabólica a compostos mais hidrossolúveis.

Os produtos metabólicos com frequência têm atividade farmacodinâmica menor do que o fármaco-mãe e por vezes são até inativos. Entretanto, alguns produtos de biotransformação têm atividade *aumentada* ou propriedades tóxicas. É digno de nota que a síntese de substratos endógenos, como hormônios esteroides, colesterol, congêneres ativos da vitamina D e ácidos biliares, envolve muitas vias catalisadas por enzimas associadas ao metabolismo de xenobióticos. Por fim, enzimas metabolizadoras de fármacos têm sido exploradas no desenho de pró-fármacos farmacologicamente inativos, convertidos em moléculas ativas no corpo.

O PAPEL DA BIOTRANSFORMAÇÃO NA DISPOSIÇÃO DE FÁRMACOS

A maioria das biotransformações metabólicas ocorre em algum ponto entre a absorção do fármaco na circulação geral e sua eliminação renal. Poucas transformações ocorrem no lúmen ou na parede intestinal. Em geral, todas essas reações podem ser alocadas a uma de duas categorias principais chamadas **reações de fase I** e de **fase II** (Figura 4-1).

As reações de fase I geralmente convertem o fármaco-mãe a um metabólito mais polar pela introdução ou pelo desmascaramento de um grupo funcional (–OH, $–NH_2$, –SH). Com frequência esses metabólitos são inativos, embora em alguns exemplos a atividade seja apenas modificada ou até ampliada.

Caso sejam suficientemente polares, os metabólitos de fase I podem ser excretados de imediato. Entretanto, muitos produtos de fase I não são eliminados rapidamente e sofrem uma reação subsequente na qual um substrato endógeno, como ácido glicurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou um aminoácido, combina-se com o grupo funcional recém-incorporado para formar um conjugado bastante polar. Tal conjugação ou reações sintéticas são os marcos do metabolismo de fase II. Uma grande variedade de fármacos sofre essas reações sequenciais de biotransformação, embora, em alguns exemplos, o fármaco-mãe já possua um grupo funcional capaz de formar um conjugado diretamente. Sabe-se, por exemplo, que a metade hidrazida da isoniazida forma um *N*-acetil conjugado em uma reação de fase II. Esse conjugado é, então, um substrato para uma reação de fase I, ou seja, hidrólise a ácido nicotínico (Figura 4-2). Assim, é possível que reações de fase II precedam reações de fase I.

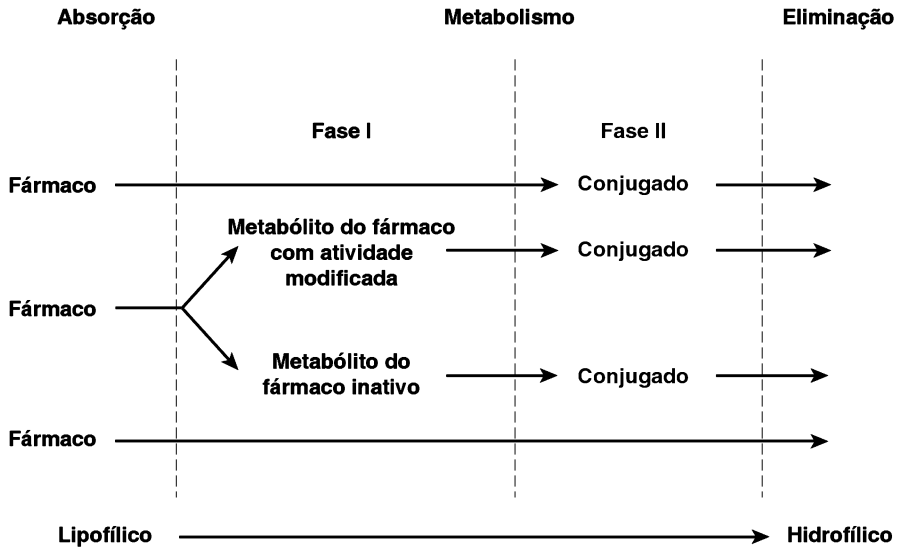


FIGURA 4-1 Reações de fase I e fase II e eliminação direta, na biodisposição de fármaco. As reações de fase II também podem preceder as reações de fase I.

ONDE OCORREM AS BIOTRANSFORMAÇÕES DOS FÁRMACOS?

Embora cada tecido tenha alguma capacidade de metabolizar fármacos, o fígado é o principal órgão para tanto. Outros tecidos que exibem atividade considerável compreendem o trato gastrintestinal, os pulmões, a pele, os rins e o cérebro. Depois da administração oral, muitos fármacos (p. ex., isoproterenol, meperidina, pentazocina, morfina) são absorvidos intactos no intestino delgado e transportados primeiramente pelo sistema porta ao fígado, onde passam por metabolismo extenso. Esse processo é chamado de **efeito de primeira passagem** (ver Capítulo 3). Alguns fármacos administrados por via oral (p. ex., clonazepam, clorpromazina, ciclosporina) são metabolizados mais extensamente no intestino do que no fígado, enquanto outros (p. ex., midazolam) sofrem metabolismo intestinal significativo (≈ 50%). Assim, o metabolismo intestinal pode contribuir para o efeito geral de primeira passagem, e os indivíduos com função hepática comprometida talvez dependam de forma crescente de tal metabolismo intestinal para eliminação de fármacos. O comprometimento do metabolismo intestinal de certos fármacos (p. ex., felodipino, ciclosporina A) também resulta em elevação significativa de seus níveis plasmáticos e de interações fármaco-fármaco (FFI, ver adiante) clinicamente relevantes. Os efeitos de primeira passagem podem limitar bastante a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral (p. ex., lidocaína), a ponto de haver necessidade de uso de vias de administração alternativas para se alcançar níveis sanguíneos efetivos terapeuticamente. Além disso, a parte inferior do intestino alberga microrganismos intestinais capazes de muitas reações de biotransformação. Fármacos podem ser metabolizados pelo ácido gástrico (p. ex., penicilina), por enzimas digestivas (p. ex., polipeptídeos como a insulina) ou por enzimas da parede do intestino (p. ex., catecolaminas simpatomiméticas).

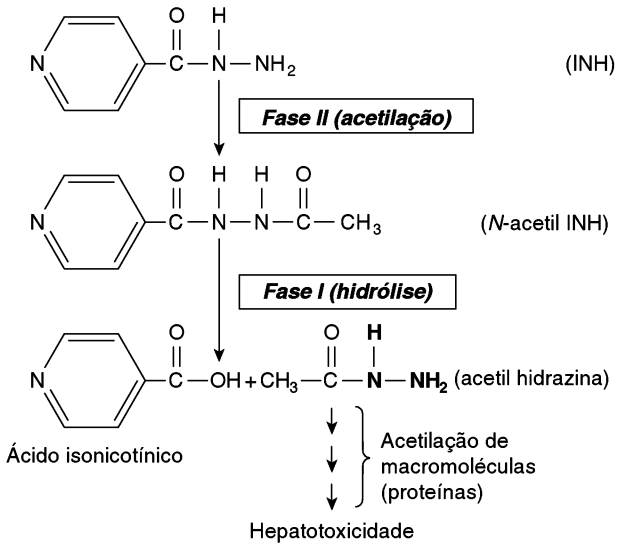


FIGURA 4-2 Ativação de fase II da isoniazida (INH) a um metabólito hepatotóxico.

Embora a biotransformação de fármacos *in vivo* possa ocorrer por reações químicas espontâneas, não catalisadas, a maioria das transformações é catalisada por enzimas celulares específicas. No nível subcelular, essas enzimas localizam-se no retículo endoplasmático (RE), nas mitocôndrias, no citosol, nos lisossomos, ou mesmo no envelope nuclear ou na membrana plasmática.

SISTEMA MICROSSÔMICO DE OXIDASE DE FUNÇÃO MISTA E REAÇÕES DE FASE I

Muitas enzimas metabolizadoras de fármacos localizam-se nas membranas do RE lipofílico do fígado e de outros tecidos. Quando são isoladas por homogeneização e fracionamento da célula, essas membranas lamelares tornam-se vesículas chamadas de **microssomos**. Os microssomos retêm a maioria

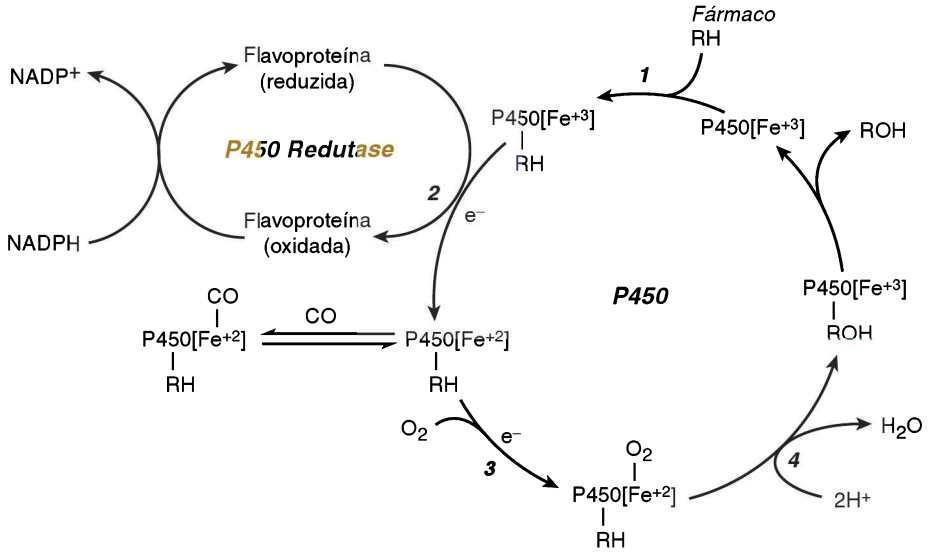


FIGURA 4-3 Ciclo do citocromo P450 em oxidações de fármacos. RH, fármaco-mãe; ROH, metabólito oxidado; e^-, elétron.

das características morfológicas e funcionais das membranas intactas, inclusive os aspectos de superfície lisa e rugosa do RE rugoso (salpicado de ribossomos) e liso (sem ribossomos). Enquanto os microssomos rugosos tendem a ser dedicados à síntese de proteínas, os lisos são relativamente ricos em enzimas responsáveis pelo metabolismo oxidante de fármacos. Em particular, contêm a importante classe de enzimas conhecidas como **oxidases de função mista** (MFO) ou **mono-oxigenases**. A atividade dessas enzimas requer tanto um agente redutor [fosfato dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH)] quanto oxigênio molecular; em uma reação típica, uma molécula de oxigênio é consumida (reduzida) por molécula do substrato, com um átomo de oxigênio aparecendo no produto e outro sob a forma de água.

Nesse processo de oxidação-redução, duas enzimas microssômicas desempenham um papel-chave. A primeira dessas é uma flavoproteína, a **NADPH-citocromo P450 oxirredutase** (POR). Um mol desta enzima contém um mol de cada mononucleotídeo de flavina (FMN) e dinucleotídeo de flavina adenina (FAD). A segunda enzima microssômica é uma hemoproteína chamada de **citocromo P450**, que serve como oxidase terminal. De fato, a membrana microssômica alberga múltiplas formas dessa hemoproteína, e esta multiplicidade é aumentada pela administração repetida de, ou exposição a, produtos químicos exógenos (ver adiante). O nome citocromo P450 (abreviado como **P450** ou **CYP**) deriva das propriedades espectrais dessa hemoproteína. Em sua forma reduzida (ferrosa), liga-se ao monóxido de carbono para formar um complexo que absorve a luz de forma máxima em 450 nm. A relativa abundância de P450, em comparação com a da redutase no fígado, contribui para fazer da redução do heme do P450 uma etapa limitante de velocidade nas oxidações hepáticas de fármacos.

As oxidações microssômicas de fármacos requerem P450, P450-redutase, NADPH e oxigênio molecular. Um esquema simplificado do ciclo oxidante é apresentado na Figura 4-3. De forma breve, o P450 oxidado (Fe^{3+}) combina-se com um substrato de fármaco para formar um complexo binário (etapa 1). O NADPH doa um elétron à flavoproteína P450-redutase, que por sua vez reduz o complexo oxidado P450-fármaco (etapa 2). Um segundo elétron é introduzido a partir de NADPH por meio da mesma P450-redutase, que serve para reduzir o oxigênio molecular e formar um complexo oxigênio ativado-P450-substrato (etapa 3). Esse complexo, por sua vez, transfere oxigênio ativado ao substrato do fármaco para formar o produto oxidado (etapa 4).

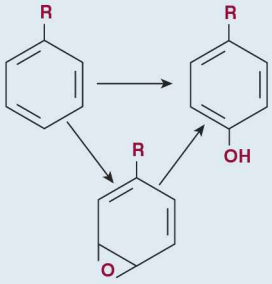
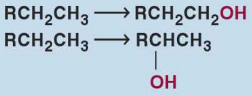
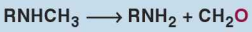
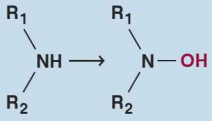
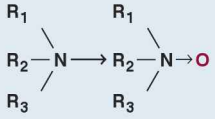
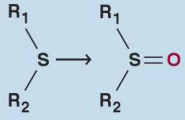
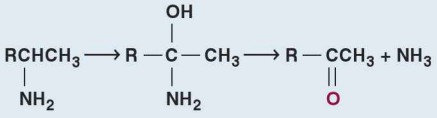
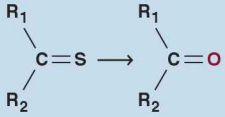
As potentes propriedades oxidantes desse oxigênio ativado permitem a oxidação de um grande número de substratos. A especificidade de substrato é muito baixa nesse complexo enzimático. A alta lipossolubilidade é o único aspecto estrutural comum da ampla variedade de fármacos e produtos químicos não relacionados estruturalmente que servem como substratos nesse sistema (Tabela 4-1). Contudo, em comparação com muitas outras enzimas, inclusive da fase II, as P450 são catalisadores notavelmente lentos, e suas reações de biotransformação de fármacos, vagarosas.

ENZIMAS P450 DO FÍGADO HUMANO

Conjuntos de genes combinados com análises por *imunoblotting* de preparados microssômicos, assim como o uso de marcadores funcionais relativamente seletivos e inibidores seletivos de P450, têm identificado inúmeras isoformas P450 (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 e 7) no fígado humano. Dessas, **CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1** e **CYP3A4** parecem as mais importantes, sendo responsáveis por aproximadamente 15%, 4%, 1%, 20%, 5%, 10% e 30%, respectivamente, do conteúdo total de P450 do fígado humano. Juntas, são responsáveis por catalisar o grosso do metabolismo hepático de fármacos e xenobióticos (Tabela 4-2, Figura 4-4).

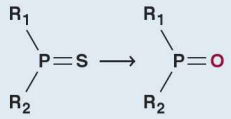
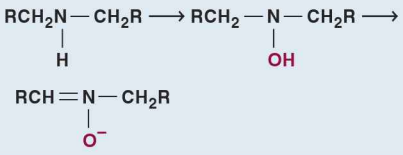
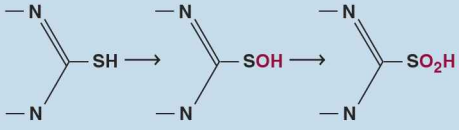
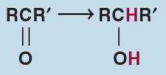
A CYP3A4 sozinha é responsável pelo metabolismo de mais de 50% dos fármacos de prescrição metabolizados pelo fígado. O envolvimento de P450 individuais no metabolismo de um dado fármaco pode ser triado *in vitro* por meio de marcadores

TABELA 4-1 Reações de fase I

Classe da reação	Mudança estrutural	Substratos de fármacos
Oxidações		
Oxidações dependentes de citocromo P450:		
Hidroxilações aromáticas		Acetanilida, propranolol, fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona, anfetamina, varfarina, 17α-etinilestradiol, naftalina, benzopireno
Hidroxilações alifáticas		Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clorpropamida, ibuprofeno, meprobamato, glutetimida, fenilbutazona, digitoxina
Epoxidação		Aldrin
Desalquilação oxidante		
N-Desalquilação		Morfina, etilmorfina, benzoanfetamina, aminopirina, cafeína, teofilina
O-Desalquilação		Codeína, *p*-nitroanisol
S-Desalquilação		6-metiltiopurina, metitural
***N*-Oxidação**		
Aminas primárias		Anilina, clorfentermina
Aminas secundárias		2-Acetilaminofluoreno, paracetamol
Aminas terciárias		Nicotina, metaqualona
***S*-Oxidação**		Tioridazina, cimetidina, clorpromazina
Desaminação		Anfetamina, diazepam
Dessulfuração		Tiopental

(*continua*)

TABELA 4-1 Reações de fase I (*continuação*)

Classe da reação	Mudança estrutural	Substratos de fármacos
Oxidações dependentes do citocromo P450: (continuação)		
		Paration
Descloração	$CCl_4 \longrightarrow [CCl_3^{\bullet}] \longrightarrow CHCl_3$	Tetracloreto de carbono
Oxidações independentes do citocromo P450:		
Flavina mono-oxigenase (Enzima de Ziegler)	$R_3N \longrightarrow R_3N^{+} \rightarrow O^{-} \xrightarrow{H} R_3N^{+}OH$	Clorpromazina, amitriptilina, benzoanfetamina
		Desipramina, nortriptilina
		Metimazol, propiltiouracila
Aminoxidases	$RCH_2NH_2 \longrightarrow RCHO + NH_3$	Feniletilamina, epinefrina
Desidrogenações	$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$	Etanol
Reduções		
Azo reduções	$RN{=}NR_1 \longrightarrow RNH{-}NHR_1 \longrightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartrazina
Nitro reduções	$RNO_2 \longrightarrow RNO \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNH_2$	Nitrobenzeno, cloranfenicol, clonazepam, dantroleno
Reduções de carbonilas		Metirapona, metadona, naloxona
Hidrólises		
Ésteres	$R_1COOR_2 \longrightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procaína, succinilcolina, ácido acetilsalicílico, clofibrato, metilfenidato
Amidas	$RCONHR_1 \longrightarrow RCOOH + R_1NH_2$	Procainamida, lidocaína, indometacina

funcionais seletivos, inibidores químicos seletivos de P450 e anticorpos P450. *In vivo*, tal triagem pode ser realizada por meio de marcadores não invasivos relativamente seletivos, que incluem testes de hálito ou análises urinárias de metabólitos específicos, depois da administração de uma sonda de substrato seletiva para P450.

Indução de enzimas

Alguns dos substratos de P450 quimicamente dissimilares, com a administração repetida, *induzem* a expressão de P450 pelo aumento da velocidade de sua síntese ou pela redução de sua velocidade de degradação (Tabela 4-2). A indução resulta em

TABELA 4-2 P450 do fígado humano (CYP) e alguns dos fármacos metabolizados (substratos), indutores e inibidores seletivos

CYP	Substratos	Indutores	Inibidores
1A2	Paracetamol, antipirina, cafeína, clomipramina, fenacetina, tacrina, tamoxifeno, teofilina, varfarina	Fumo, alimentos grelhados em churrascos, hortaliças crucíferas, omeprazol	Galangina, furafilina, fluvoxamina
2A6	Cumarina, nitrosaminas do tabaco, nicotina (em cotinina e 2′-hidroxinicotina)	Rifampicina, fenobarbital	Tranilcipromina, mentofurano, metoxsaleno
2B6	Artemisinina, bupropiona, ciclofosfamida, efavirenzo, ifosfamida, cetamina, *S*-mefobarbital, *S*-mefenitoína, (*N*-desmetilação em nirvanol), metadona, nevirapina, propofol, selegilina, sertralina, ticlopidina	Fenobarbital, ciclofosfamida	Ticlopidina, clopidogrel
2C8	Taxol, ácido holo-*trans*-retinoico	Rifampicina, barbitúricos	Trimetoprima
2C9	Celecoxibe, flurbiprofeno, hexobarbital, ibuprofeno, losartano, fenitoína, tolbutamida, trimetadiona, sulfafenazol, *S*-varfarina, ticrinafeno	Barbitúricos, rifampicina	Ácido tienílico, sulfafenazol
2C18	Tolbutamida, fenitoína	Fenobarbital	*N*3-benzilnirvanol,
2C19	Diazepam, *S*-mefenitoína, naproxeno, nirvanol, omeprazol, propranolol	Barbitúricos, rifampicina	*N*3-benzilfenobarbital, fluconazol
2D6	Bufuralol, bupranolol, clomipramina, clozapina, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, 4-metoxi-anfetamina, metoprolol, mexiletina, oxicodona, paroxetina, fenformina, propafenona, propoxifeno, risperidona, selegilina, esparteína, tamoxifeno, tioridazina, timolol, antidepressivos tricíclicos	Desconhecidos	Quinidina, paroxetina
2E1	Paracetamol, clorzoxazona, enflurano, halotano, etanol (uma via menor)	Etanol, isoniazida	4-metilpirazol, dissulfiram
3A4[1]	Paracetamol, alfentanila, amiodarona, astemizol, cisaprida, cocaína, cortisol, ciclosporina, dapsona, diazepam, di-hidroergotamina, di-hidropiridinas, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, gestodeno, indinavir, lidocaína, lovastatina, macrolídeos, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona, nifedipino, paclitaxel, progesterona, quinidina, rapamicina, ritonavir, saquinavir, espironolactona, sulfametoxazol, sufentanila, tacrolimo, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, tetra-hidrocanabinol, triazolam, troleandomicina, verapamil	Barbitúricos, carbamazepina, glicocorticoides, pioglitazona, fenitoína, rifampicina, erva-de-São João	Azamulina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, suco de pomelo (furanocumarinas), itraconazol, cetoconazol, ritonavir, troleandomicina

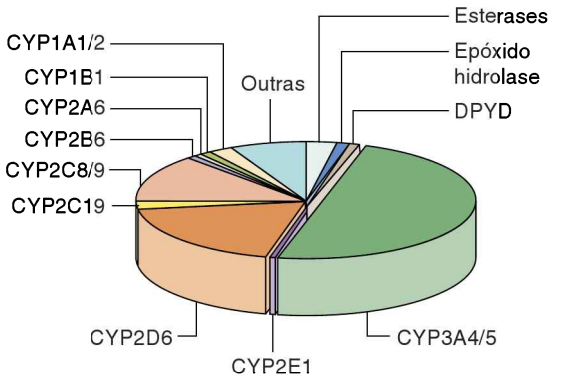
[1] CYP3A5 tem perfis similares de substratos e inibidores, porém, exceto por poucos fármacos, geralmente é menos ativa do que CYP3A4.

metabolismo de substrato acelerado e, geralmente, em uma diminuição da ação farmacológica do indutor e, também, de fármacos coadministrados. Contudo, no caso de fármacos metabolicamente transformados em metabólitos reativos, a indução de enzimas pode exacerbar a toxicidade mediada por metabólitos.

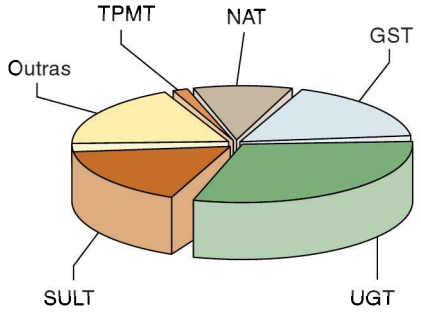
Vários substratos induzem isoformas de P450, tendo massas moleculares diferentes e exibindo diferentes especificidades de substrato e características imunoquímicas e espectrais.

Produtos químicos e poluentes ambientais também são capazes de induzir enzimas P450. Como notado anteriormente, sabe-se que a exposição a benzo[*a*]pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos como os presentes na fumaça do tabaco, na carne grelhada em churrascos e em outros produtos da pirólise orgânica induzem enzimas CYP1A e alteram as velocidades de metabolismo de fármacos. Outros produtos químicos ambientais que sabidamente induzem P450 específicas incluem as bifenilas policloradas (PCB), que no passado foram muito usadas na indústria como materiais isolantes e plastificadores, a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (dioxina, TCDD), um subproduto residual da síntese química do desfolhante 2,4,5-T (ver Capítulo 56).

A síntese aumentada de P450 requer transcrição e translação aumentadas juntamente com aumento da síntese de heme, seu cofator prostético. Um receptor citoplasmático (denominado AhR) de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos [p. ex., benzo(*a*)pireno, dioxina] já foi identificado. A translocação do complexo indutor-receptor para dentro do núcleo, seguida por dimerização induzida por ligante com Arnt, uma proteína nuclear intimamente relacionada, leva à ativação subsequente de elementos reguladores de genes *CYP1A*, resultando em sua indução. Esse também é o mecanismo de indução de CYP1A por hortaliças crucíferas e do inibidor da bomba de prótons, omeprazol. Mostrou-se recentemente que um receptor pregnano X



A



B

FIGURA 4-4 Contribuições relativas de várias isoformas de citocromo P450 (**A**) e vias diferentes de fase II (**B**) para o metabolismo de fármacos em uso clínico. Muitos fármacos são metabolizados por duas ou mais dessas vias. Duas vias, CYP3A4/5 e UGT, estão envolvidas no metabolismo de mais de 75% dos fármacos em uso. DPYD, di-hidropirimidina desidrogenase; GST, glutationa-S-transferase; NAT, *N*-acetiltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, tiopurina metiltransferase; UGT, UDP-glicuroniltransferase. (Reproduzida com permissão de Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill Medical, 2006.)

(PXR), membro da família de receptores de hormônios esteroides-retinoides-tireoidianos, medeia a indução de CYP3A por vários produtos químicos (dexametasona, rifampicina, mifepristona, fenobarbital, atorvastatina e hiperforina, componente da erva-de-São João) no fígado e na mucosa intestinal. Um receptor similar, o receptor constitutivo de androstano (CAR), foi identificado na classe de indutores fenobarbitúricos relativamente grande e estruturalmente diversa dos indutores de CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4. O receptor α proliferador de peroxissomo (PPAR-α) é ainda outro receptor nuclear altamente expresso no fígado e nos rins que usa fármacos redutores de lipídeos (p. ex., fenofibrato e genfibrozila) como ligantes. Em compatibilidade com seu papel principal na regulação do metabolismo de ácidos graxos, o PPAR-α medeia a indução de enzimas CYP4A, responsáveis pelo metabolismo de ácidos graxos, como o ácido araquidônico e seus derivados fisiologicamente relevantes. É digno de nota que, ao se ligar com seu ligante particular, PXR, CAR e PPAR-α, cada qual forma heterodímeros com outro receptor nuclear, o receptor X retinoide (RXR). Esse heterodímero, por sua vez, liga-se a elementos de resposta dentro das regiões promotoras de genes *P450* específicos, para induzir expressão de genes.

As enzimas P450 também podem ser induzidas por **estabilização de substrato**, como, por exemplo, degradação diminuída, como é o caso da indução de enzimas CYP3A mediada por troleandomicina ou clotrimazol, a indução de CYP2E1 mediada por etanol e a indução de CYP1A2 mediada por isossafrol.

Inibição de enzimas

Certos substratos de fármacos inibem a atividade enzimática do citocromo P450 (Tabela 4-2). Fármacos que contêm imidazol, como cimetidina e cetoconazol, ligam-se fortemente ao ferro do heme P450 e reduzem com efetividade o metabolismo de substratos endógenos (p. ex., testosterona) ou de outros fármacos coadministrados, por meio de inibição competitiva. Antibióticos macrolídeos, como troleandomicina, eritromicina e seus derivados, aparentemente são metabolizados por CYP3A a metabólitos que fazem complexo com o heme do ferro do citocromo P450 e o tornam cataliticamente inativo. Outro composto que atua por meio desse mecanismo é o inibidor pró-adifeno (SKF-525-A, usado em pesquisa), que se liga fortemente ao ferro do heme e inativa a enzima de modo quase irreversível, assim inibindo o metabolismo de substratos potenciais.

Alguns substratos inibem de modo irreversível o P450 por meio de interação covalente de um intermediário reativo gerado metabolicamente, que pode reagir com a apoproteína P450 ou com a metade heme, ou mesmo causar a fragmentação do heme e modificar a apoproteína de forma irreversível. O antibiótico cloranfenicol é metabolizado por CYP2B1 a uma forma que modifica a proteína P450 e assim também inativa a enzima. Uma lista crescente de tais **inibidores suicidas** — inativadores que atacam o heme ou a metade proteica — inclui certos esteroides (etinilestradiol, noretindrona e espironolactona), fluroxeno, alobarbital, sedativos analgésicos alilisopropilacetil-ureia, dietilpentenamida e etclorvinol, bissulfeto de carbono, furanocumarinas do pomelo, ticlopidina e clopidogrel, ritonavir e propiltiouracila. Verifica-se que o barbitúrico secobarbital inativa CYP2B1 por modificação de *ambas* as suas metades, heme e proteína. Outros fármacos ativados metabolicamente cujo mecanismo de inativação de P450 não está de todo elucidado são mifepristona, troglitazona, raloxifeno e tamoxifeno.

REAÇÕES DE FASE II

Fármacos-mãe, ou seus metabólitos de fase I que contêm grupos químicos adequados, com frequência sofrem reações de acoplamento ou conjugação com uma substância endógena para gerar **conjugados de fármaco** (Tabela 4-3). Em geral, os conjugados são moléculas polares excretadas de imediato e, com frequência, inativas. A formação de conjugados envolve intermediários de alta energia e enzimas de transferência específicas. Tais enzimas (**transferases**) estão localizadas em microssomos ou no citosol. Dessas, as uridina 5'-difosfato (UDP)-glicuronil transferases (**UGT**) são as enzimas mais dominantes (Figura 4-4). Tais enzimas microssômicas catalisam o acoplamento de uma substância endógena ativada (como o derivado UDP do ácido glicurônico) com um fármaco (ou um composto endógeno como a bilirrubina, produto final do metabolismo do heme). Dezenove genes *UGT* (*UGTA1* e *UGT2*) codificam proteínas UGT envolvidas no metabolismo

TABELA 4-3 Reações de fase II

Tipo de conjugação	Reagente endógeno	Transferase (localização)	Tipos de substratos	Exemplos
Glicuronidação	UDP ácido glicurônico	UDP glicuronosil-transferase (microssomos)	Fenóis, alcoóis, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, paracetamol, diazepam, *N*-hidroxidapsona, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilação	Acetil-CoA	*N*-Acetiltransferase (citosol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugação de glutationa	Glutationa (GSH)	GSH-*S*-transferase (citosol, microssomos)	Epóxidos, óxidos de areno, grupos nitro, hidroxilaminas	Paracetamol, ácido etacrínico, bromobenzeno
Conjugação de glicina	Glicina	Acil-CoA glicinatransferase (mitocôndrias)	Derivados Acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido cinâmico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Sulfatação	Fosfoadenosil fosfossulfato	Sulfotransferase (citosol)	Fenóis, alcoóis, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxicumarina, paracetamol, metildopa
Metilação	*S*-Adenosilmetionina	Transmetilases (citosol)	Catecolaminas, fenóis, aminas	Dopamina, epinefrina, piridina, histamina, tiouracila
Conjugação de água	Água	Epóxido hidrolase (microssomos) (citosol)	Óxidos de areno, oxiranos *cis*-dissubstituídos e monossubstituídos Óxidos alquenos, epóxidos de ácidos graxos	Benzopireno 7,8-epóxido, estireno 1,2-óxido, epóxido de carbamazepina Leucotrieno A_4

de fármacos e xenobióticos. De modo semelhante, 11 sulfotransferases (**SULT**) humanas catalisam a sulfatação de substratos usando 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (**PAPS**) como o doador endógeno de sulfato. As glutationas (**GSH**) transferases (**GST**) citosólica e microssômica também estão engajadas no metabolismo de fármacos e xenobióticos, e naquele de leucotrienos e prostaglandinas, respectivamente. Produtos químicos que contêm uma amina aromática ou uma metade hidrazina (p. ex., isoniazida) são substratos de *N*-acetiltransferases (**NAT**), codificadas por genes *NAT1* e *NAT2*, que utilizam **acetil-CoA** como o cofator endógeno.

A *O*-, *N*- e *S*-metilação de fármacos e xenobióticos por metiltransferases (**MT**) mediada por *S*-Adenosil-L-metionina também ocorre. Finalmente, epóxidos endobióticos, de fármacos e xenobióticos gerados por meio de oxidações catalisadas por P450 também podem ser hidrolisados por epóxido hidrolases (**EH**) microssômicas ou citosólicas. A conjugação de um fármaco ativado, como o derivado *S*-CoA do ácido benzoico, com um substrato endógeno, como a glicina, também acontece. Como os substratos endógenos se originam da dieta, a nutrição desempenha um papel crítico na regulação das conjugações de fármacos.

As reações de fase II são relativamente mais rápidas do que as reações catalisadas por P450, assim acelerando com efetividade a biotransformação de fármacos.

Acreditava-se que as conjugações de fármacos representassem eventos terminais de inativação e como tal eram vistas como reações de "destoxificação verdadeira". Entretanto, esse conceito precisa ser modificado, porque se sabe agora que certas reações de conjugação (acil glicuronidação de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, *O*-sulfatação de *N*-hidroxiacetilaminofluoreno e *N*-acetilação de isoniazida) podem levar à formação de espécies reativas responsáveis pela toxicidade dos fármacos. Além disso, sabe-se que a sulfatação ativa o pró-fármaco minoxidil oralmente ativo em um vasodilatador muito eficaz, e o glicuronato-6-morfina é mais potente do que a própria morfina.

METABOLISMO DE FÁRMACOS EM PRODUTOS TÓXICOS

O metabolismo de fármacos e outros produtos químicos estranhos pode nem sempre ser um evento bioquímico inócuo, levando à destoxificação e eliminação do composto. De fato, como observado, tem se mostrado que vários compostos são transformados metabolicamente em intermediários reativos, tóxicos para vários órgãos. Tais reações tóxicas talvez não sejam aparentes em níveis baixos de exposição aos compostos-mãe, quando mecanismos de destoxificação alternativos ainda não foram sobrepujados ou comprometidos, e quando a disponibilidade de cossubstratos endógenos de destoxificação (GSH, ácido glicurônico, sulfato) não é limitada. Entretanto, quando tais recursos são exauridos, a via tóxica pode prevalecer, resultando em toxicidade orgânica franca ou carcinogênese. O número de exemplos específicos dessa toxicidade induzida por fármacos está se expandindo com rapidez. Um exemplo é a hepatotoxicidade induzida por paracetamol (acetaminofeno) (Figura 4-5). O paracetamol, um fármaco antipirético analgésico, é bastante seguro em doses terapêuticas (1,2 g/dia para um adulto). Normalmente sofre glicuronidação e sulfatação aos conjugados correspondentes, que juntos compõem 95% do

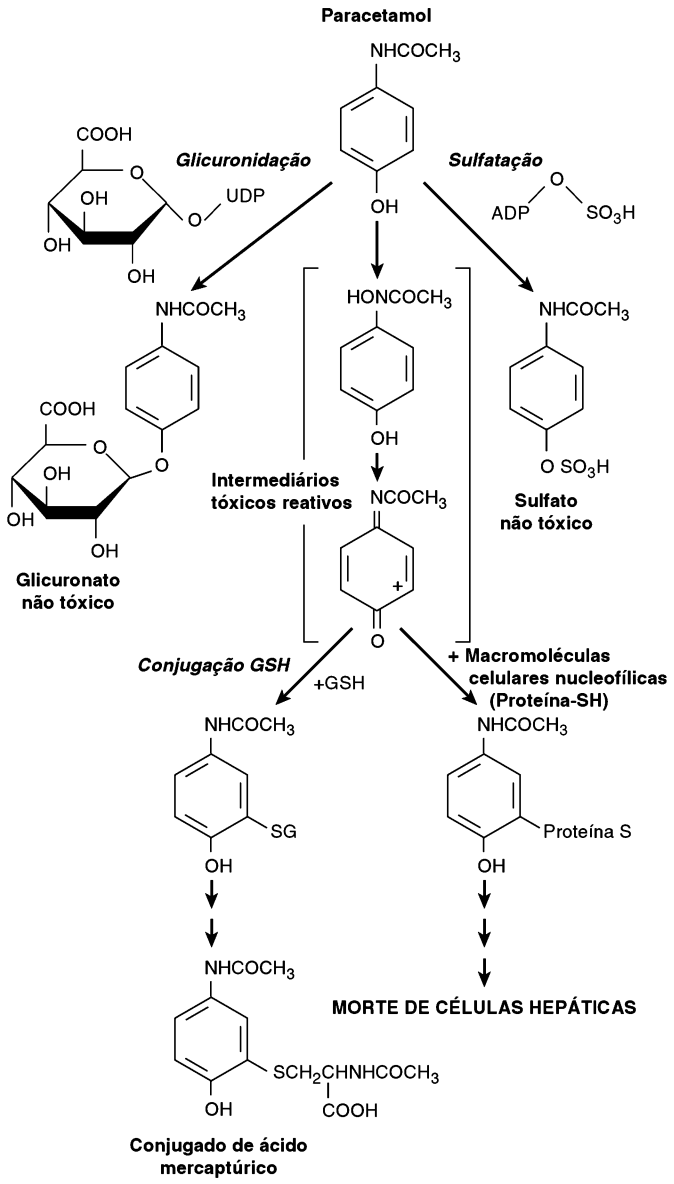


FIGURA 4-5 Metabolismo do paracetamol (centro no alto) em metabólitos hepatotóxicos. GSH, glutationa; SG, metade glutationa; proteína S.

total de metabólitos excretados. A via de conjugação alternativa GSH dependente de P450 dá conta dos 5% restantes. Quando a ingestão de paracetamol excede as doses terapêuticas, as vias de glicuronidação e sulfatação ficam saturadas, e a via dependente de P450 se torna muito importante. Pouca ou nenhuma hepatotoxicidade resulta, contanto que a GSH hepática esteja disponível para conjugação. Contudo, com o tempo, a GSH hepática é gasta mais rapidamente do que pode ser regenerada, e um metabólito tóxico, reativo se acumula. Na ausência de nucleófilos intracelulares como GSH, esse metabólito reativo (*N*-acetilbenzoiminoquinona) reage com grupos nucleofílicos de proteínas celulares, resultando em hepatotoxicidade.

A caracterização química e toxicológica da natureza eletrofílica do metabólito reativo do paracetamol levou ao desenvolvimento de antídotos efetivos — cisteamina e *N*-acetilcisteína. Tem se demonstrado que a administração de *N*-acetilcisteína (o mais seguro dos dois) em 8 a 16 horas após overdose de paracetamol protege as vítimas da hepatotoxicidade fulminante e morte (ver Capítulo 58). A administração de GSH não é efetiva, porque o medicamento não atravessa de imediato as membranas celulares.

RELEVÂNCIA CLÍNICA DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

A dose e frequência de administração necessária para atingir níveis terapêuticos sanguíneos e teciduais efetivos varia em diferentes pacientes, por causa de diferenças individuais na distribuição do fármaco e em suas velocidades de metabolismo e eliminação. Essas diferenças são determinadas por fatores genéticos e não genéticos (como idade, sexo, tamanho do fígado, função hepática, ritmo circadiano e temperatura corporal), nutricionais e ambientais (como exposição concomitante a indutores ou inibidores do metabolismo de fármacos). A discussão que se segue resume as mais importantes dessas variáveis.

Diferenças individuais

As diferenças individuais na taxa metabólica dependem da natureza do próprio fármaco. Assim, dentro da mesma população, níveis plasmáticos em equilíbrio podem refletir uma variação de 30 vezes no metabolismo de um fármaco e de apenas duas vezes no de outro.

Fatores genéticos

Fatores genéticos que influenciam níveis enzimáticos são responsáveis por algumas dessas diferenças, dando origem a "polimorfismos genéticos" no metabolismo de fármacos. Os primeiros exemplos de fármacos encontrados sujeitos a polimorfismos genéticos foram o relaxante muscular succinilcolina, o fármaco antituberculose isoniazida e o anticoagulante varfarina. Um polimorfismo genético real é definido como a ocorrência de um alelo variante de um gene em uma frequência populacional ≥ 1%, resultando em expressão ou atividade funcional alterada do produto do gene ou em ambas. Existem polimorfismos genéticos bem definidos e clinicamente relevantes, em enzimas metabolizadoras de fármacos tanto da fase I quanto da fase II, que resultam em alteração da eficácia da terapia medicamentosa ou em reações adversas a fármacos (**RAF**). As últimas com frequência necessitam de ajustes de dose (Tabela 4-4), consideração particularmente crucial para fármacos com índices terapêuticos baixos.

A. Polimorfismos de enzimas de fase I

Defeitos geneticamente determinados no metabolismo oxidante de fase I de vários fármacos têm sido relatados (Tabela 4-4). Esses defeitos com frequência são transmitidos como traços autossômicos recessivos e expressos em qualquer uma das múltiplas transformações metabólicas que um produto químico pode sofrer. As P450 do fígado humano 3A4, 2C9, 2D6, 2C19, 1A2 e 2B6 são responsáveis por cerca de 75% de todo o metabolismo de fármacos de fase I clinicamente relevante (Figura 4-4) e, assim, por cerca de 60% de toda a biotransformação e eliminação fisiológica de fármacos. Então, polimorfismos genéticos dessas enzimas, por influenciarem significativamente o metabolismo de fármacos de fase I, podem alterar

TABELA 4-4 Alguns exemplos de polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos de fases I e II

Enzima envolvida	Defeito	Genótipo	Fármaco e uso terapêutico	Consequências clínicas[1]
CYP1A2	*N*-desmetilação	**EM**	Cafeína (estimulante do SNC)	Estimulação reduzida do SNC devido a aumento do indutivismo do gene e, assim, do metabolismo/depuração em fumantes de cigarros e ingestores frequentes de omeprazol
	N-desmetilação	**PM**	Cafeína (estimulante do SNC)	Estimulação do SNC aumentada
CYP2A6	Oxidação	**PM**	Nicotina (estimulante do receptor de colina)	Toxicidade da nicotina. Diminuição da ânsia por fumo frequente de cigarros
	Oxidação	**EM**	Nicotina (estimulante do receptor de colina)	Aumento do metabolismo da nicotina. Ânsia maior por fumo frequente de cigarros
	Oxidação	**PM**	Cumarina (anticoagulante)	Risco aumentado de sangramento
	Oxidação	**EM**	Cumarina (anticoagulante)	Depuração aumentada. Risco maior de agregação plaquetária e trombose
CYP2B6	Oxidação, *N*-desclorometilação	**PM**	Ciclofosfamida, ifosfamida (anticâncer)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
	Oxidação	**PM**	Efavirenzo (anti-HIV)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
CYP2C8	Hidroxilação	**PM**	Repaglinida, rosiglitazona, pioglitazona (antidiabetes)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
	Hidroxilação	**PM**	Paclitaxel (anticâncer)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs (mielossupressão)
	N-desetilação/ *N*-desalquilação	**PM**	Amodiaquina, cloroquina (antimaláricos)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
	N-desetilação	**PM**	Amiodarona (antiarrítmico)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
CYP2C9	Hidroxilação	**PM**	Celecoxibe, diclofenaco, flurbiprofeno, *S*-ibuprofeno (AINEs)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs
	Hidroxilação	**PM**	*S*-varfarina, *S*-acenocumarol (anticoagulantes)	Risco de sangramento aumentado. Altamente relevante clinicamente. Necessário ajuste de dose
	Hidroxilação	**PM**	Tolbutamida (antidiabético)	Cardiotoxicidade
	Hidroxilação	**PM**	Fenitoína (antiepiléptico)	Nistagmo, diplopia e ataxia
CYP2C19	*N*-desmetilação	**PM**	Amitriptilina, clomipramina (antidepressivos)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAFs. Ajuste de dose necessário
	Oxidação	**PM**	Moclobemida (IMAO)	
	N-desmetilação	**PM**	Citalopram (SSRI)	Risco aumentado de efeitos colaterais gastrintestinais
	O-desmetilação	**PM**	Omeprazol (PPI)	Eficácia terapêutica aumentada
	Hidroxilação	**PM**	Mefenitoína (antiepiléptico)	Toxicidade em caso de *overdose*
	N-desmetilação	**EM**	Escitalopram (antidepressivo)	Transcrição genética aumentada resultando em aumento da atividade e, assim, eficácia terapêutica reduzida
	O-desmetilação	**EM**	Omeprazol (PPI)	Eficácia terapêutica reduzida
	Hidroxilação	**EM**	Tamoxifeno (anticâncer)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada: risco de recidiva reduzido. Ajuste de dose necessário
	Ciclização oxidante	**EM**	Clorproguanila (antimalárico)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada. Ajuste de dose necessário
	Oxidação	**EM**	Clopidogrel (antiplaquetário)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada. Ajuste de dose necessário
CYP2D6	Oxidação	**PM**	Bufuralol (β-bloqueador adrenoceptor)	Exacerbação de bloqueio β, náuseas
	O-desmetilação	**PM**	Codeína (analgésico)	Ativação metabólica a morfina reduzida e, assim, analgesia reduzida
	Oxidação	**PM**	Debrisoquina (anti-hipertensivo)	Hipotensão ortostática
	N-desmetilação	**PM**	Nortriptilina (antidepressivo)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAFs
	Oxidação	**PM**	Esparteína	Sintomas oxitócicos

(continua)

TABELA 4-4 Alguns exemplos de polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos de fases I e II (*continuação*)

Enzima envolvida	Defeito	Genótipo	Fármaco e uso terapêutico	Consequências clínicas[1]
	O-desmetilação	**PM**	Dextrometorfano (antitussígeno)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAFs
	O-desmetilação	**PM**	Tramadol (analgésico)	Risco aumentado de convulsões
	Hidroxilação	**PM**	Tamoxifeno (anticâncer)	Ativação metabólica reduzida ao endoxifeno terapeuticamente ativo e, assim, eficácia terapêutica reduzida
	O-desmetilação	**UM**	Codeína (analgésico)	Aumento da ativação metabólica da morfina e, assim, risco aumentado de depressão respiratória
	N-desmetilação	**UM**	Nortriptilina (antidepressivo)	Eficácia terapêutica reduzida devido a aumento da depuração
	O-desmetilação	**UM**	Tramadol (analgésico)	Eficácia terapêutica reduzida devido a aumento da depuração
CYP3A4		**PM?**	Todos os fármacos metabolizados por esta enzima seriam afetados potencialmente	Depuração reduzida. Ajuste de dose pode ser necessário para evitar interações medicamentosas
CYP3A5		**PM?**	Saquinavir, e outros substratos CYP3A4	Em geral menos ativa cataliticamente do que CYP3A4. É vista uma frequência mais alta em negros do que em brancos de um alelo funcional CYP3A5*1; os últimos são portadores do alelo defeituoso CYP3A5*3 com mais frequência. Isso pode afetar significativamente a terapêutica de substratos de CYP3A4 em indivíduos homozigotos CYP3A5*1 ou CYP3A5*3
ALDH	Desidrogenação de aldeídos	**PM**	Etanol (droga recreativa)	Rubor facial, hipotensão, taquicardia, náuseas, vômitos
BCHE	Hidrólise de ésteres	**PM**	Succinilcolina (relaxante muscular)	Apneia prolongada
			Mivacúrio (bloqueador neuromuscular)	Paralisia muscular prolongada
			Cocaína (estimulante do SNC)	Aumento da tensão arterial, taquicardia, arritmias ventriculares
GST	Conjugação GSH	**PM**	Paracetamol (analgésico), Bussulfano (anticâncer)	Conjugação GSH dificultada devido a supressão de gene
NAT2	*N*-acetilação	**PM**	Hidralazina (anti-hipertensivo)	Síndrome semelhante ao lúpus eritematoso
	N-acetilação	**PM**	Isoniazida (antituberculose)	Neuropatia periférica
TPMT	*S*-metilação	**PM**	6-Tiopurinas (anticâncer)	Mielotoxicidade
UGT1A1	Glicuronidação	**PM**	Bilirrubina (metabólito do heme)	Hiperbilirrubinemia
			Irinotecana (anticâncer)	Depuração reduzida. Ajuste de dose pode ser necessário para evitar toxicidade (disfunção GI, imunossupressão)

[1] Observadas ou previsíveis.

RAF, reação adversa a fármaco; EM, metabolizador extensivo; PM, metabolizador pobre; UM, metabolizador ultrarrápido.

sua farmacocinética e a magnitude ou a duração da resposta ao fármaco e eventos associados.

Três polimorfismos genéticos P450 têm sido particularmente bem caracterizados, possibilitando alguma percepção de possíveis mecanismos moleculares subjacentes, e são dignos de nota clínica, pois requerem ajuste de dosagem terapêutica. O primeiro é o tipo de polimorfismo da **oxidação de debrisoquina-esparteína**, que ocorre aparentemente em 3 a 10% dos brancos e é herdado como um traço autossômico recessivo. Em indivíduos afetados, as oxidações de debrisoquina e outros fármacos, dependentes de **CYP2D6** (Tabela 4-2; Figura 4-6), estão dificultadas. Esses defeitos no metabolismo oxidante de fármacos provavelmente são coerdados. A base molecular precisa para o defeito parece ser a expressão defeituosa da proteína P450, ou por *splicing* imperfeito de mRNA, ou dobramento da proteína, resultando em pouco ou nenhum metabolismo do fármaco catalisado em isoforma, dessa maneira conferindo um fenótipo de **metabolizador pobre** (**PM**). Este fenótipo PM correlaciona-se com um risco mais alto de recidiva em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, um fármaco anticâncer que precisa de sua ativação metabólica a endoxifeno, dependente de CYP2D6, para sua eficácia. Mais recentemente, entretanto, tem sido relatado outro genótipo polimórfico que resulta em **metabolismo ultrarrápido** de fármacos relevantes, graças à presença de variantes alélicos de CYP2D6 com até 13 cópias de genes em conjunto. Esse genótipo metabolizador ultrarrápido (**UM**) é mais comum em etíopes e árabes sauditas, populações que o exibem em até um terço dos indivíduos. Em consequência, esses sujeitos precisam de doses diárias 2 a 3 vezes maiores de nortriptilina (um antidepressivo e um substrato de CYP2D6) para obter níveis plasmáticos terapêuticos.

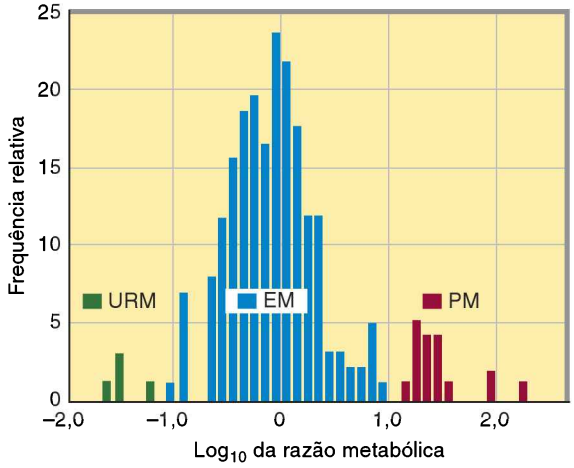


FIGURA 4-6 Polimorfismo genético na 4-hidroxilação da debrisoquina por CYP2D6 em uma população branca. O histograma de distribuição da frequência semilog da razão metabólica (RM; definida como percentual da dose excretada como debrisoquina não alterada dividido pelo percentual da dose excretada como o metabólito 4-hidroxidebrisoquina) na urina de 8 horas coletada após ingestão oral de 12,8 mg de sulfato de debrisoquina (equivalente a 10 mg de debrisoquina base livre). Os indivíduos com valores de RM > 12,6 foram fenotipados como metabolizadores pobres (PM, *barras vermelhas*), e aqueles com valores de RM < 12,6, mas > 0,2 foram designados como metabolizadores extensivos (EM, *barras azuis*). Aqueles com valores de RM < 0,2 foram designados como metabolizadores ultrarrápidos (URM, *barras verdes*) com base nos valores de RM (0,01-0,1) de indivíduos com múltiplas cópias documentadas de variantes alélicos CYP2D6 resultantes da amplificação herdada deste gene. (Dados de Woolhouse et al.: Debrisoquin hydroxilation polymorphism among Ghanians and Caucasians. Clin Pharmacol Ther 1979;26:584.)

A má resposta à terapia antidepressiva do fenótipo UM também se correlaciona clinicamente com uma incidência mais elevada de suicídios em relação à de mortes por causas naturais, nessa população de pacientes. Inversamente, nessas populações de UM o pró-fármaco codeína (outro substrato CYP2D6) é metabolizado muito mais rapidamente do que a morfina, com frequência resultando em reações adversas indesejáveis da morfina, como dor abdominal. Na verdade, a ingestão de altas doses de codeína por uma mãe do tipo metabolizador ultrarrápido foi considerada responsável pela morte induzida por morfina de seu lactente alimentado ao seio.

O segundo polimorfismo genético de fármacos bem estudado envolve a **(4)-hidroxilação aromática** estereosseletiva do anticonvulsivo mefenitoína, catalisada por **CYP2C19**. Este polimorfismo, que também é herdado como um traço autossômico recessivo, ocorre em 3 a 5% de populações de brancos e 18 a 23% de japoneses. Não depende geneticamente do polimorfismo debrisoquina-esparteína. Em "**metabolizadores extensivos**" (EM), a (*S*)-mefenitoína é hidroxilada extensivamente por CYP2C19 na posição 4 do anel fenila antes de glicuronidação e excreção rápida na urina, ao passo que a (*R*)-mefenitoína é lentamente *N*-desmetilada em nirvanol, um metabólito ativo. Os PM, entretanto, parecem carecer totalmente de atividade específica de (*S*)-mefenitoína hidroxilase, de modo que enantiômeros tanto (*S*) quanto (*R*)-mefenitoína são *N*-desmetilados a nirvanol, que se acumula em concentrações muito mais altas. Assim, os PM de mefenitoína mostram sinais de sedação profunda e ataxia depois de doses do fármaco bem toleradas por metabolizadores normais. Dois alelos variantes de CYP2C19 defeituosos (CYP2C19*2 e CYP2C19*3), o último predominante em asiáticos, são responsáveis pelo genótipo PM. As bases moleculares incluem defeitos de *splicing*, resultando em uma proteína truncada, não funcional. CYP2C19 é responsável pelo metabolismo de vários fármacos clinicamente relevantes (Tabela 4-4). Assim, é importante do ponto de vista clínico reconhecer que a segurança de cada um desses fármacos pode ser seriamente reduzida em pessoas com o fenótipo PM. Por outro lado, o fenótipo PM pode aumentar bastante a eficácia terapêutica do omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, nos casos de úlcera gástrica e doença do refluxo gastresofágico.

Existe outro alelo variante de CYP2C19 (CYP2C19*17), que está associado à transcrição aumentada e, portanto, à expressão mais alta de CYP2C19 e à atividade funcional ainda mais alta do que as dos EM portadores de CYP2C19 do tipo selvagem. Indivíduos portadores desse alelo CYP2C19*17 exibem ativação metabólica mais alta de pró-fármacos, como o tamoxifeno, utilizado no tratamento de câncer de mama, o antimalárico clorproguanila e o antiplaquetário clopidogrel. O primeiro evento está associado a um risco mais baixo de recidivas do câncer de mama, e o último, com um risco aumentado de sangramento. Sabe-se também que portadores do alelo CYP2C19*17 aumentam o metabolismo e, portanto, a eliminação de fármacos como os antidepressivos escitalopram e imipramina, bem como o antifúngico voriconazol. Consequentemente, isso dificulta a eficácia terapêutica desses fármacos, requerendo, assim, ajustes de dosagem clínica.

O terceiro polimorfismo genético relativamente bem caracterizado é o de **CYP2C9**. Existem duas variantes bem caracterizadas dessa enzima, cada uma com mutações de aminoácido que resultam em metabolismo alterado. O alelo CYP2C19*2 codifica uma mutação Arg144Cis, exibindo interações funcionais prejudicadas com **POR**. A outra variante alélica, CYP2C9*3, codifica uma enzima com uma mutação Ile359Leu, que tem abaixado a afinidade por muitos substratos. Por exemplo, os indivíduos com o fenótipo CYP2C9*3 têm tolerância muito reduzida ao anticoagulante varfarina. A depuração de varfarina em indivíduos homozigotos para CYP2C9*3 é cerca de 10% dos valores normais, e tais indivíduos têm uma tolerância ao fármaco muito mais baixa do que aqueles que são homozigotos do tipo selvagem normal do alelo. Essas pessoas também têm um risco mais alto de efeitos colaterais com varfarina (p. ex., sangramento) e com outros substratos de CYP2C9, como fenitoína, losartano, tolbutamida e alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroides (Tabela 4-4).

Variantes alélicos de CYP3A4 também têm sido relatados, mas sua contribuição à variabilidade interindividual bem conhecida no metabolismo de fármacos aparentemente é limitada. A expressão de **CYP3A5**, outra isoforma do fígado humano, é acentuadamente polimórfica, variando de 0 a 100% do conteúdo hepático total de CYP3A. Sabe-se agora que este polimorfismo da proteína CYP3A5 resulta de polimorfismo de um nucleotídeo único (**SNP**) dentro do íntron 3, que possibilita transcrições de CYP3A5 com *splice* normal em 5% dos brancos, 29% dos japoneses, 27% dos chineses, 30% dos coreanos e 73% dos negros. Assim, ele pode contribuir significativamente para diferenças interindividuais no metabolismo de substratos preferenciais de CYP3A5, como o midazolam. Duas outras

variantes alélicas de CYP3A5 que resultam em um fenótipo PM também são conhecidas.

Polimorfismos no gene *CYP2A6* também foram caracterizados recentemente, e sua prevalência, ao que parece, está ligada à raça. A CYP2A6 é responsável pela oxidação da nicotina, e os fumantes de tabaco com atividade baixa de CYP2A6 consomem menos e têm uma incidência mais baixa de câncer de pulmão. Variantes alélicas de CYP2A6 1B associadas a velocidades mais rápidas de metabolismo da nicotina foram descobertas recentemente. Ainda não se determinou se pacientes com essas variantes mais rápidas cairão no paradigma inverso de aumento do comportamento de fumar e de incidência do câncer de pulmão.

Polimorfismos genéticos adicionais no metabolismo de fármacos (p. ex., **CYP2B6**), herdados independentemente daqueles já descritos, estão sendo descobertos. Por exemplo, tem sido relatada uma variação de 20 a 250 vezes na expressão interindividual de CYP2B6, devido em parte a polimorfismos genéticos. Isso pode ter um impacto significativo sobre o metabolismo de vários fármacos clinicamente relevantes, como ciclofosfamida, metadona, efavirenzo, selegilina e propofol. Estudos do metabolismo da teofilina em gêmeos monozigotos e dizigotos, que incluíram análise genealógica de várias famílias, têm revelado que pode existir um polimorfismo distinto no caso deste fármaco, talvez herdado como um traço genético recessivo. Polimorfismos genéticos do metabolismo de fármacos também parecem ocorrer em oxidações de aminopirina e carbocisteína. Informações atualizadas regularmente sobre os polimorfismos humanos de P450 estão disponíveis em http://www.imm.ki.se/cypalleles/.

Embora polimorfismos genéticos em oxidações de fármacos com frequência envolvam enzimas P450 específicas, tais variações genéticas também podem ocorrer em outras enzimas. Recentemente, polimorfismos genéticos em POR, o doador de elétrons essencial de P450, foram relatados. Em particular, uma variante alélica (com frequência de 28%) que codifica uma mutação POR A503V foi relatada como resultando em prejuízo da síntese de esteroides sexuais dependentes de CYP17 e do metabolismo de fármacos dependente de CYP3A4 e CYP2D6 *in vitro*. Seu envolvimento no metabolismo de fármacos clinicamente relevantes, embora previsível, permanece a ser estabelecido. Descrições de um polimorfismo na oxidação da trimetilamina, que se acredita ser metabolizada largamente pela **flavina mono-oxigenase** (**enzima de Ziegler**), resulta na "síndrome de odor de peixe" em metabolizadores lentos, sugerindo, assim, que variantes genéticas de outras enzimas oxidantes não dependentes de P450 também podem contribuir para tais polimorfismos.

B. Polimorfismos de enzimas de fase II

A succinilcolina é metabolizada com apenas metade da rapidez em pessoas com deficiência de pseudocolinesterase [agora designada genericamente como butirilcolinesterase (**BCHE**)] do que em pessoas cuja enzima funciona normalmente. Mutações diferentes, herdadas como traços autossômicos recessivos, são responsáveis pela deficiência da enzima. Indivíduos deficientes tratados com succinilcolina como relaxante muscular cirúrgico podem se tornar suscetíveis a paralisia respiratória prolongada (apneia da succinilcolina). Diferenças farmacogenéticas semelhantes são vistas na acetilação da isoniazida. O defeito em acetiladores lentos (de isoniazida e aminas similares) parece ser causado pela síntese de menor quantidade da enzima NAT2, em vez de uma forma anormal dela. Herdado como um traço autossômico recessivo, o **fenótipo acetilador lento** ocorre em cerca de 50% de negros e brancos nos EUA, com mais frequência em europeus que vivem em altas latitudes setentrionais e com bem menos casos em asiáticos e esquimós. O fenótipo acetilador lento também está associado a uma incidência mais alta de neurite periférica induzida por isoniazida, distúrbios autoimunes induzidos por fármacos e câncer de bexiga induzido por aminas aromáticas bicíclicas.

Um polimorfismo clinicamente importante do gene *TPMT* (tiopurina *S*-metiltransferase) é encontrado em europeus (frequência, 1:300), resultando em uma enzima mutante rapidamente degradada e, em consequência, *S*-metilação deficiente de compostos sulfidrila aromáticos e heterocíclicos, inclusive dos fármacos tiopurínicos anticâncer 6-mercaptopurina, tioguanina e azatioprina, necessários para sua destoxificação. Os pacientes que herdam esse polimorfismo como traço autossômico recessivo estão em alto risco de toxicidade hematopoiética fatal induzida por fármaco tiopurínico.

Polimorfismos genéticos na expressão de outras enzimas de fase II (UGT e GST) também ocorrem. Assim, polimorfismos de UGT (*UGT1A1*28*) estão associados a doenças hiperbilirrubinêmicas (síndrome de Gilbert), bem como a efeitos tóxicos colaterais devido à deficiência de conjugação e/ou eliminação de fármacos (p. ex., o fármaco anticâncer irinotecana). Similarmente, polimorfismos genéticos (*GSTM1*) na expressão GST (isoforma mu1) podem levar a efeitos colaterais significativos e toxicidades de fármacos dependentes de sua conjugação GSH para eliminação.

C. O papel de testes farmacogenéticos na terapia medicamentosa clinicamente segura e efetiva

Apesar de nossa compreensão melhorada da base molecular dos defeitos farmacogenéticos em enzimas metabolizadoras de fármacos, de seu impacto sobre a terapia medicamentosa e RAF, e da disponibilidade de biomarcadores farmacogenéticos validados para identificação de pacientes em risco, essas informações clinicamente relevantes não se têm traduzido com efetividade na assistência a pacientes. Assim, o potencial muito alardeado da medicina personalizada, exceto em poucos exemplos de fármacos com um índice terapêutico relativamente baixo (p. ex., varfarina), não tem sido amplamente realizado. É assim, embora 98% dos médicos dos EUA estejam aparentemente cientes de que tais informações genéticas podem influenciar a terapia de modo significativo. Isso se deve em parte à falta de treinamento adequado na translação desse conhecimento para a prática médica, e em parte por causa da logística dos testes genéticos e do aspecto de custo-efetividade. Sabe-se que RAFs graves contribuem para 100.000 óbitos anuais nos EUA, cerca de 7% de todas as internações hospitalares, e um aumento da duração média da permanência hospitalar. Informações genéticas poderiam ampliar muito a segurança e eficácia da terapia clínica por meio de ajustes de doses ou de terapia medicamentosa alternativa, controlando a incidência crescente de RAF e de seus custos associados.

Fatores dietéticos e ambientais

Fatores dietéticos e ambientais contribuem para variações individuais no metabolismo de fármacos. Sabe-se que alimentos como churrasco e hortaliças crucíferas induzem enzimas CYP1A, ao passo que suco de pomelo inibe o metabolismo

de CYP3A de substratos de fármacos coadministrados (Tabela 4-2). Os fumantes de cigarros metabolizam alguns fármacos mais rapidamente do que os não fumantes, por causa de indução enzimática (ver seção anterior). Operários industriais expostos a alguns pesticidas metabolizam certos fármacos mais rapidamente do que indivíduos não expostos. Tais diferenças tornam difícil determinar as doses efetivas e seguras de fármacos que têm índices terapêuticos estreitos.

Idade e sexo

Tem sido relatada suscetibilidade aumentada à atividade farmacológica ou tóxica de fármacos em pacientes muito jovens ou muito velhos, em comparação com adultos jovens (ver Capítulos 59 e 60). Embora isso possa refletir diferenças de absorção, distribuição e eliminação, diferenças no metabolismo de fármacos também contribuem para tanto. O metabolismo mais lento talvez se deva à atividade reduzida de enzimas metabólicas ou à disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais.

Variações dependentes de sexo no metabolismo de fármacos têm sido bem documentadas em ratos, mas não em outros roedores. Ratos adultos jovens do sexo masculino metabolizam fármacos muito mais rapidamente do que ratas maduras ou ratos masculinos pré-púberes. Essas diferenças em metabolismo de fármacos têm sido associadas a hormônios androgênicos. Relatos clínicos sugerem que diferenças semelhantes dependentes de sexo no metabolismo de fármacos também existem em seres humanos quanto a etanol, propranolol, alguns benzodiazepínicos, estrógenos e salicilatos.

Interações medicamentosas durante o metabolismo

Muitos substratos, em virtude de sua lipofilia relativamente alta, não apenas ficam retidos no sítio ativo da enzima, mas também permanecem ligados de maneira inespecífica à membrana lipídica do retículo endoplasmático. Nesse estado, são capazes de induzir enzimas microssômicas, particularmente depois de uso repetido. De forma aguda, conforme os níveis residuais de fármaco no sítio ativo, também podem inibir de modo competitivo o metabolismo de um fármaco administrado simultaneamente.

Os fármacos indutores de enzimas incluem vários sedativos hipnóticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, o fármaco antituberculose rifampicina e inseticidas (Tabela 4-5). Pacientes que rotineiramente ingerem barbitúricos, outros sedativos-hipnóticos ou certos fármacos antipsicóticos podem precisar de doses consideravelmente mais altas de varfarina para que se mantenha um efeito terapêutico. Além disso, a interrupção do sedativo indutor pode resultar em metabolismo reduzido do anticoagulante e sangramento — um efeito tóxico do aumento subsequente dos níveis plasmáticos do anticoagulante. Interações similares têm sido observadas em indivíduos que recebem várias combinações de regimes de fármacos, como rifampicina, antipsicóticos, ou sedativos com agentes contraceptivos, sedativos com fármacos anticonvulsivantes e mesmo álcool com fármacos hipoglicemiantes (tolbutamida).

Deve-se observar que um indutor pode aumentar não somente o metabolismo de outros fármacos, mas também seu próprio metabolismo. Assim, é possível que o uso contínuo de alguns fármacos resulte em um tipo farmacocinético de **tolerância** — efetividade terapêutica progressivamente reduzida devido a aumento de seu próprio metabolismo.

TABELA 4-5 Lista parcial de fármacos que aumentam o metabolismo de medicamentos em seres humanos

Indutor	Fármacos cujo metabolismo é aumentado
Benzo[α]pireno	Teofilina
Carbamazepina	Carbamazepina, clonazepam, itraconazol
Clorciclizina	Hormônios esteroides
Erva-de-São João	Alprazolam, ciclosporina, digoxina, indinavir, contraceptivos orais, ritonavir, sinvastatina, tacrolimo, varfarina
Etclorvinol	Varfarina
Fenilbutazona	Aminopirina, cortisol, digitoxina
Fenitoína	Cortisol, dexametasona, digitoxina, itraconazol, teofilina
Fenobarbital e outros barbitúricos[1]	Barbitúricos, cloranfenicol, clorpromazina, cortisol, anticoagulantes cumarínicos, desmetilimipramina, digitoxina, doxorrubicina, estradiol, itraconazol, fenilbutazona, fenitoína, quinina, testosterona
Glutetimida	Antipirina, glutetimida, varfarina
Griseofulvina	Varfarina
Rifampicina	Anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, glicocorticoides, itraconazol, metadona, metoprolol, contraceptivos orais, prednisona, propranolol, quinidina, saquinavir
Ritonavir[2]	Midazolam

[1] O secobarbital é uma exceção. Ver Tabela 4-6 e texto.

[2] Com a administração crônica (repetida); de modo agudo, o ritonavir é um potente inibidor/desativador de CYP3A4.

De modo inverso, a administração simultânea de dois ou mais fármacos pode resultar em prejuízo da eliminação do fármaco metabolizado mais lentamente e prolongamento ou potencialização de seus efeitos farmacológicos (Tabela 4-6). Tanto a inibição competitiva de substrato quanto a inativação irreversível de enzima mediada por substrato aumentam os níveis plasmáticos do fármaco e levam a efeitos tóxicos de fármacos com índices terapêuticos estreitos. Realmente, tais interações agudas de terfenadina (um anti-histamínico de segunda geração) com um inibidor de substrato CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina, ou suco de pomelo) resultaram em arritmias cardíacas fatais (*torsades de pointes*), requerendo sua retirada do mercado. Interações medicamentosas semelhantes com inibidores de substrato CYP3A4 (como os antibióticos eritromicina e claritromicina, o antidepressivo nefazodona, os antifúngicos itraconazol e cetoconazol, e os inibidores da protease de HIV indinavir e ritonavir), e a consequente cardiotoxicidade, levaram à retirada ou uso restrito do agonista 5-HT_4, cisaprida. De modo similar, o alopurinol prolonga a duração e aumenta as ações quimioterápicas e tóxicas da mercaptopurina por inibição competitiva da xantina oxidase. Consequentemente, para evitar toxicidade à medula óssea, a dose de mercaptopurina deve ser reduzida em pacientes que recebem alopurinol. Tem se mostrado que a cimetidina, fármaco usado no tratamento da úlcera péptica, potencializa as ações farmacológicas de anticoagulantes e sedativos. Foi demonstrado

TABELA 4-6 Lista parcial de fármacos que inibem o metabolismo de medicamentos em seres humanos

Inibidor[1]	Fármaco cujo metabolismo é inibido
Alopurinol, cloranfenicol, isoniazida	Antipirina, dicumarol, probenecida, tolbutamida
Cetoconazol	Astemizol, ciclosporina, terfenadina
Cimetidina	Clordiazepóxido, diazepam, varfarina, outros
Clorpromazina	Propranolol
Contraceptivos orais	Antipirina
Dicumarol	Fenitoína
Dietilpentenamida	Dietilpentenamida
Dissulfiram	Antipirina, etanol, fenitoína, varfarina
Espironolactona	Digoxina
Etanol	Clordiazepóxido (?), diazepam (?) metanol
Fenilbutazona	Fenitoína, tolbutamida
Itraconazol	Alfentanila, alprazolam, astemizol, atorvastatina, buspirona, cisaprida, ciclosporina, delavirdina, diazepam, digoxina, felodipino, indinavir, loratadina, lovastatina, midazolam, nisoldipino, fenitoína, quinidina, ritonavir, saquinavir, sildenafila, sinvastatina, sirolimo, tacrolimo, triazolam, verapamil, varfarina
Nortriptilina	Antipirina
Ritonavir	Amiodarona, cisaprida, itraconazol, midazolam, triazolam
Saquinavir	Cisaprida, derivados do esporão de centeio (*ergot*), midazolam, triazolam
Secobarbital	Secobarbital
Suco de pomelo[2]	Alprazolam, atorvastatina, cisaprida, ciclosporina, midazolam, triazolam
Troleandomicina	Teofilina, metilprednisolona

[1] Enquanto alguns inibidores são seletivos para uma dada enzima P450, outros são mais gerais e podem inibir várias P450 simultaneamente.

[2] Os componentes ativos do suco de pomelo compreendem furanocumarinas, como 6',7'-di-hidroxibergamotina (que inibe tanto a CYP3A4 intestinal quanto a hepática), e outros componentes desconhecidos que inibem o efluxo intestinal de fármacos mediado por P-glicoproteína e, consequentemente, aumentam ainda mais a biodisponibilidade de certos fármacos, como a ciclosporina.

que o metabolismo do sedativo clordiazepóxido foi inibido em 63% depois de uma dose única de cimetidina; tais efeitos são revertidos em até 48 horas após a suspensão da cimetidina.

Metabolismo deficiente também pode resultar se um fármaco administrado simultaneamente inativar de modo irreversível uma enzima metabolizadora comum. Tais inibidores, no curso de seu metabolismo pelo citocromo P450, inativam a enzima e resultam em prejuízo de seu próprio metabolismo e de outros cossubstratos. É o caso das furanocumarinas do suco de pomelo, que inativam CYP3A4 na mucosa intestinal e, consequentemente, aumentam sua degradação proteolítica. Esse prejuízo de seu metabolismo dependente de CYP4A4 na primeira passagem intestinal aumenta significativamente a biodisponibilidade de fármacos como felodipino, nifedipino, terfenadina, verapamil, etinilestradiol, saquinavir e ciclosporina A, e está associado a interações medicamentosas e alimento-fármaco clinicamente relevantes.

A recuperação dessas interações depende da ressíntese de CYP3A4 e, assim, pode ser lenta.

Interações entre fármacos e compostos endógenos

Alguns fármacos precisam de conjugação com substratos endógenos, como GSH, ácido glicurônico ou sulfato, para sua inativação. Em consequência, diferentes fármacos competem pelos mesmos substratos endógenos, e o fármaco de reação mais rápida exaure efetivamente os níveis de substrato endógeno e dificulta o metabolismo do fármaco de ação mais lenta. Se o último tiver uma curva íngreme de dose-resposta, ou uma margem de segurança estreita, pode causar potencialização de seus efeitos terapêuticos e tóxicos.

Doenças que afetam o metabolismo de fármacos

Doenças agudas ou crônicas que afetam a arquitetura ou função do fígado afetam o metabolismo hepático de alguns fármacos. Tais condições incluem hepatite alcoólica, cirrose alcoólica ativa ou inativa, hemocromatose, hepatite crônica ativa, cirrose biliar e hepatite aguda viral ou induzida por fármacos. De acordo com sua gravidade, tais condições podem prejudicar significativamente as enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, sobretudo as oxidases microssômicas, e assim afetar bastante a eliminação de fármacos. Por exemplo, as meias-vidas de clordiazepóxido e diazepam em pacientes com cirrose hepática ou hepatite viral aguda são muito aumentadas, com aumento correspondente em seus efeitos. Em consequência, esses fármacos podem causar coma em pacientes com doença do fígado, quando administrados em doses ordinárias.

Alguns fármacos são metabolizados tão prontamente, que mesmo uma redução acentuada da função hepática não prolonga sua ação de modo significativo. Contudo, a doença cardíaca, por limitar o fluxo sanguíneo para o fígado, pode prejudicar a disposição daqueles fármacos cujo metabolismo é limitado por fluxo (Tabela 4-7). Esses fármacos são metabolizados de imediato pelo fígado, a ponto de a depuração hepática ser essencialmente igual ao fluxo sanguíneo hepático. A doença pulmonar também pode afetar o metabolismo de fármacos, como indicado pela dificuldade de hidrólise de procainamida e procaína em pacientes com insuficiência

TABELA 4-7 Fármacos metabolizados rapidamente cuja depuração hepática é limitada pelo fluxo sanguíneo

Alprenolol	Lidocaína
Amitriptilina	Meperidina
Clometiazol	Morfina
Desipramina	Pentazocina
Imipramina	Propoxifeno
Isoniazida	Propranolol
Labetalol	Verapamil

respiratória crônica, e pela meia-vida aumentada de antipirina (uma sonda funcional de P450) em pacientes com câncer de pulmão. A atividade enzimática prejudicada, ou a formação defeituosa de enzimas, associada ao envenenamento por metais pesados ou porfiria, também resulta em redução do metabolismo hepático de fármacos.

Embora os efeitos da disfunção endócrina sobre o metabolismo de fármacos tenham sido bem explorados em experimentos com animais, os dados correspondentes para seres humanos com distúrbios endócrinos são escassos. A disfunção tireoidiana tem sido associada a metabolismo alterado de certos fármacos e também de alguns compostos endógenos. O hipotireoidismo aumenta a meia-vida de antipirina, digoxina, metimazol e alguns β-bloqueadores, enquanto o hipertireoidismo tem o efeito oposto. Poucos estudos clínicos em pacientes diabéticos não indicam prejuízo aparente do metabolismo de fármacos, embora tenha sido notada deficiência em ratos diabéticos. O mau funcionamento da hipófise, do córtex suprarrenal e das gônadas reduz bastante o metabolismo hepático de fármacos em ratos. Com base nesses achados, supõe-se que tais distúrbios poderiam afetar significativamente o metabolismo de fármacos em seres humanos. Entretanto, até que sejam obtidas evidências suficientes a partir de estudos clínicos em pacientes, tais extrapolações devem ser consideradas tentativas.

Finalmente, sabe-se que a liberação de mediadores inflamatórios, citosinas e óxido nítrico, associada a infecções bacterianas ou virais, câncer ou inflamação, dificulta o metabolismo de fármacos pela inativação de P450 e pelo aumento de sua degradação.

REFERÊNCIAS

Benowitz NL: Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:57.

Correia MA: Human and rat liver cytochromes P450: Functional markers, diagnostic inhibitor probes and parameters frequently used in P450 studies. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry,* 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.

Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibitors of cytochrome P-450 and possibilities for their therapeutic application. In: Ruckpaul K (editor): *Frontiers in Biotransformation*, vol 8. Taylor & Francis, 1993.

Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). Cytochrome P450: Structure, *Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. KluwerAcademic/Plenum Press, 2005.

Daly AK: Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. Biochem J 2010;429:435.

Guengerich FP: Human cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.

Guengerich FP: Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997;43:7.

Hustert E et al.: The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 2001;11:773.

Ingelman-Sundberg M et al.: Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther 2007;116:496.

Ingelman-Sundberg M, Sim SC: Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. Biochem Biophys Res Commun 2010;396:90.

Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001;250:186.

Kroemer HK, Klotz U: Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. Clin Pharmacokinet 1992;23:292.

Kuehl P et al.: Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 2001;27:383.

Lown KS et al.: Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest 1997;99:2545.

Meyer UA: Pharmacogenetics—Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet 2004;5:669.

Morgan ET et al.: Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. Drug Metab Dispos 2008;36:205.

Nelson DR et al.: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. Pharmacogenetics 1996;6:1.

Nelson DR et al.: Updated human P450 sequences available at http://drnelson.utmem.edu/human.P450.seqs.html.

Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:123.

Thummel KE, Wilkinson GR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:389.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomics and drug response. N Engl J Med 2011;364:1144.

Williams SN et al.: Induction of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano PR (editor). *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Plenum Press, 2005; *and references therein*.

Willson TM, Kliewer SA: PXR, CAR and drug metabolism. Nat Rev Drug Discov 2002;1:259.

Xu C et al.: CYP2A6 genetic variation and potential consequences. Adv Drug Delivery Rev 2002;54:1245.

CAPÍTULO

Desenvolvimento e regulação de fármacos

5

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.*

Poucos fármacos úteis têm sido conhecidos desde que os seres humanos começaram a ingerir ou injetar substâncias e a registrar os resultados (ver "A história da farmacologia", Capítulo 1), mas a maioria dos agentes em uso atual foi desenvolvida durante os últimos 100 anos, por meio de uma variedade de técnicas farmacológicas e toxicológicas. Esses novos produtos químicos e os esforços para comercializá-los levaram, por sua vez, a uma variedade de métodos de regulamentação legal. Este capítulo descreve os métodos de desenvolvimento de novos fármacos e alguns aspectos de sua regulamentação nos Estados Unidos.

As primeiras etapas mais comuns no desenvolvimento de um fármaco novo são a descoberta ou síntese de um novo composto farmacológico em potencial ou a elucidação de um novo fármaco-alvo. Quando uma nova molécula farmacológica é sintetizada ou descoberta, as etapas subsequentes buscam uma compreensão das interações do fármaco com seus alvos biológicos. A aplicação repetida dessa abordagem leva a compostos com eficácia, potência e seletividade aumentadas (Figura 5-1). Nos Estados Unidos, a segurança e eficácia de fármacos devem ser definidas antes que a comercialização possa ser efetuada legalmente. Em adição a estudos *in vitro*, efeitos biológicos relevantes, perfis farmacocinéticos e, particularmente, uma avaliação da segurança relativa do fármaco devem ser caracterizados *in vivo* em animais, antes de iniciados experimentos farmacológicos humanos. Com a aprovação reguladora, os testes em seres humanos podem então avançar (em geral em três fases) antes que o fármaco seja considerado para aprovação para uso geral. Uma quarta fase de coleta de dados e monitoramento da segurança está se tornando cada vez mais importante e se segue após a aprovação para comercialização. Uma vez aprovados, a grande maioria dos fármacos torna-se disponível para uso por qualquer profissional de saúde apropriadamente licenciado. Fármacos muito tóxicos, não obstante, considerados valiosos em doenças letais podem ser aprovados para uso restrito por profissionais que tenham passado por treinamento especial e que mantenham registros detalhados.

* O autor agradece a Barry A. Berkowitz, Ph.D., autor anterior deste capítulo, por suas contribuições.

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Uma análise cuidadosa indica que a maioria dos fármacos novos se *origina* de pesquisas realizadas em instituições do setor público (universidades, institutos de pesquisa). Entretanto, por causa do investimento econômico exigido e da necessidade de acesso eficiente e de integração de múltiplas tecnologias, a maioria dos novos fármacos é *desenvolvida* em companhias farmacêuticas. Custos enormes e crescentes, com estimativas de US$ 150 milhões a vários bilhões, estão envolvidos no desenvolvimento de um só fármaco novo que alcança o mercado. Somente 2 de cada 10 fármacos comercializados dão retorno dos seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento (R&D), assim fornecendo motivação considerável para o desenvolvimento de fármacos de sucesso "arrasador". Milhares de compostos são sintetizados e centenas de milhares testados a partir de coleções de arquivos para cada novo fármaco líder de sucesso, o qual então, com frequência, precisa ser otimizado por motivos de potência, seletividade, metabolismo do fármaco e conveniência de dosagem, antes que cada fármaco atinja o mercado. Desafios reguladores e litígios crescentes resultantes de toxicidade real ou suspeita do fármaco depois da aprovação aumentam ainda mais o custo de novos fármacos em desenvolvimento. Infelizmente, apenas 10 a 15% dos novos fármacos que conseguem aprovação para comercialização representam avanços significativos em segurança e efetividade; os restantes são meras variantes moleculares [fármacos "eu também"/"me-too-drugs")] de fármacos verdadeiramente revolucionários.

Apesar do custo de desenvolvimento, as recompensas financeiras do desenvolvimento de fármacos são enormes. O mercado global de produtos farmacêuticos em 2007 foi estimado em US$ 712 bilhões, e o retorno do investimento na indústria farmacêutica está entre os mais altos de todas as indústrias. Isso é garantido pela estipulação muito alta do preço de um fármaco novo importante, baixando-se o preço somente quando a concorrência forçá-lo para baixo, quando, por exemplo, variantes "eu também" ou versões genéricas da molécula original se tornam disponíveis. Mesmo na Europa, onde os preços de fármacos são mais baixos do que nos EUA, os lucros da indústria são comparáveis. A comercialização mundial em 2007 do fármaco no topo de vendas (Lipitor) ultrapassou US$ 12 bilhões. Nos Estados Unidos, aproximadamente 10 a 12% dos dólares da assistência à saúde são gastos atualmente em fármacos de prescrição. Ao mesmo tempo, o investimento em fármacos tem benefícios enormes para a saúde — novos fármacos podem reduzir sofrimento e salvar vidas.

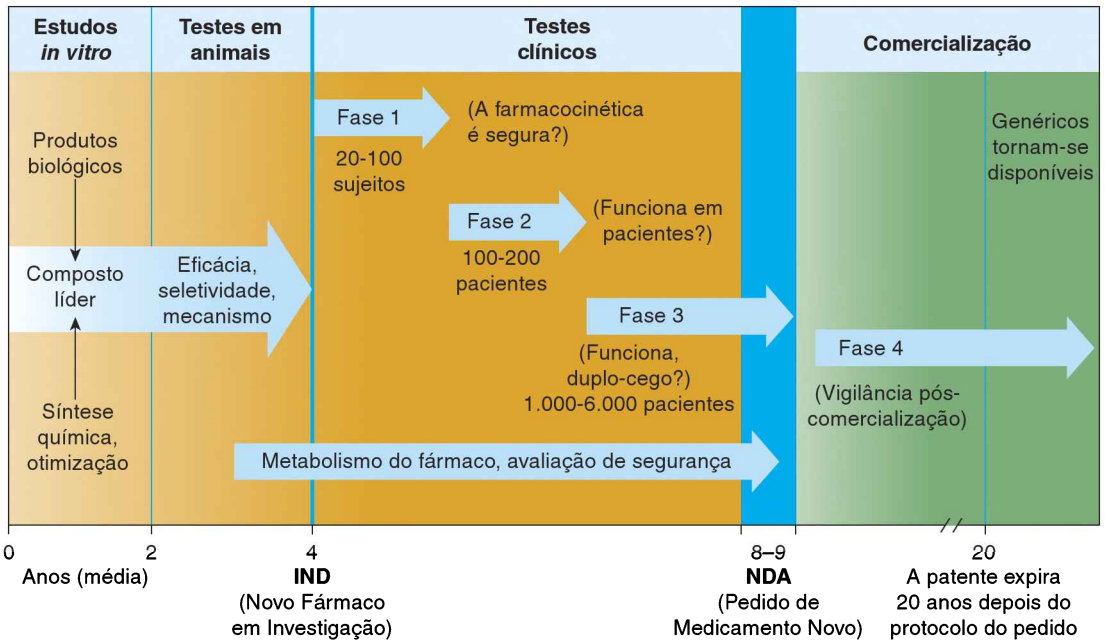


FIGURA 5-1 O processo de desenvolvimento e testes necessário para levar um fármaco ao mercado nos EUA. Algumas das exigências são diferentes para fármacos usados em doenças potencialmente fatais (ver texto).

DESCOBERTA DE FÁRMACOS

A maioria dos novos fármacos ou produtos farmacêuticos é descoberta ou desenvolvida por meio das seguintes abordagens: (1) identificação ou elucidação de um novo fármaco-alvo; (2) projeto racional de uma nova molécula com base na compreensão de mecanismos biológicos e da estrutura do receptor do fármaco; (3) triagem da atividade biológica de grande número de produtos naturais, bancos de entidades químicas previamente descobertas ou coleções de arquivos de peptídeos, ácidos nucleicos e outras moléculas orgânicas; (4) modificação química de uma molécula ativa conhecida resultando em um análogo do tipo "eu também". As etapas (1) e (2) com frequência são conduzidos em laboratórios de pesquisa acadêmicos, mas os custos das etapas (3) e (4) geralmente garantem que a indústria os realize.

Identificado um novo fármaco-alvo ou molécula, começa o processo de mudança do laboratório de ciências básicas para a clínica. Essa **pesquisa translacional** envolve as etapas pré-clínicos e clínicos descritos a seguir.

Triagem de fármacos

Independentemente da fonte ou da ideia-chave que torna uma molécula candidata a fármaco, testá-la envolve uma sequência de experimentação e caracterização denominada triagem de fármaco. Uma variedade de ensaios em níveis molecular e celular, de sistema orgânico, ou de animal como um todo, é usada para definir a atividade e seletividade do fármaco. O tipo e o número de testes de triagem iniciais dependem da meta farmacológica e terapêutica. Por exemplo, fármacos anti-infecciosos podem ser testados contra uma variedade de organismos infecciosos, alguns dos quais são resistentes a agentes-padrão; fármacos hipoglicemiantes podem ser testados para sua capacidade de baixar o açúcar no sangue, etc.

A molécula também será estudada quanto a um leque amplo de outras ações a fim de se determinar o mecanismo de ação e a seletividade do fármaco. Isso pode revelar efeitos tóxicos, tanto esperados quanto inesperados. Ocasionalmente, uma ação terapêutica inesperada é descoberta por um observador cuidadoso. A seleção de compostos para desenvolvimento é conduzida de maneira mais eficiente em modelos animais de doença humana. Onde existem bons modelos preditivos pré-clínicos (p. ex., antibacterianos, hipertensão ou doença trombótica), em geral há fármacos bons ou excelentes. Faltam bons fármacos ou melhorias revolucionárias para doenças sobre as quais modelos pré-clínicos são pobres ou ainda indisponíveis, por exemplo, autismo e doença de Alzheimer.

São realizados estudos durante a triagem de fármacos para definir o **perfil farmacológico** de um fármaco nos níveis moleculares, celulares, orgânicos, sistêmicos e do organismo. O valor desses testes depende bastante da reprodutibilidade e confiabilidade dos ensaios. Por exemplo, uma ampla faixa de testes seria realizada com um fármaco desenhado para agir como antagonista de um novo alvo vascular no tratamento de hipertensão.

No nível molecular, o composto seria planejado para atividade sobre o alvo, por exemplo, afinidade de ligação a receptores das membranas celulares que contêm os receptores animais homólogos (ou, se possível, sobre os receptores humanos clonados). Estudos iniciais seriam feitos para predizer efeitos que mais tarde poderiam causar metabolismo indesejado do fármaco ou complicações toxicológicas. Por exemplo, estudos das enzimas hepáticas do citocromo P450 seriam realizados para determinar se a molécula de interesse tem probabilidade de constituir um substrato ou inibidor dessas enzimas ou de interferir no metabolismo de outros fármacos. Efeitos sobre os canais de íons cardíacos, como o canal de potássio hERG, possivelmente indicativos de arritmias potencialmente fatais, são considerados.

Os efeitos sobre a função celular determinam se um fármaco é agonista, agonista parcial, agonista inverso ou antagonista dos receptores relevantes. Tecidos isolados, especialmente músculo liso vascular, seriam usados para caracterizar a atividade farmacológica e a seletividade do novo composto, em comparação com compostos de referência. A comparação com outros fármacos também seria realizada em outras preparações *in vitro*, como músculos liso gastrintestinal e brônquico. A cada etapa desse processo, o composto teria de satisfazer critérios específicos de desempenho e seletividade para que fosse levado adiante.

Estudos no animal como um todo geralmente são necessários para se determinar o efeito do fármaco sobre sistemas orgânicos e modelos de doença. Estudos das funções cardiovascular e renal de novos fármacos costumam ser realizados primeiro em animais normais. Estudos sobre modelos de doença, se disponíveis, são então efetuados. No caso de um fármaco candidato a anti-hipertensivo, animais com hipertensão seriam tratados para verificar se a pressão sanguínea diminuiria de maneira relacionada com a dose e para caracterizar outros efeitos do composto. Seriam coletadas evidências sobre duração de ação e eficácia após administração oral e parenteral. Se o agente possuísse atividade útil, seria mais estudado para possíveis efeitos colaterais sobre outros órgãos importantes, inclusive os sistemas respiratório, gastrintestinal, endócrino e nervoso central.

Esses estudos poderiam sugerir a necessidade de modificação química adicional (otimização do composto) a fim de se conseguir propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas mais desejáveis. Por exemplo, estudos de administração oral poderiam mostrar que o fármaco foi mal absorvido ou rapidamente metabolizado no fígado; seria indicada modificação para melhorar sua biodisponibilidade. Se o fármaco fosse usado para administração de longa duração, seria realizada uma avaliação do desenvolvimento de tolerância. Para fármacos correlatos ou com mecanismos de ação semelhantes àqueles sabidamente causadores de dependência física ou psicológica, o potencial para abuso também seria estudado. Interações medicamentosas seriam examinadas.

O resultado desejado desse procedimento de triagem (que pode ter de ser repetido várias vezes com análogos ou congêneres da molécula original) é um **composto líder**, isto é, um candidato principal a um novo fármaco de sucesso. Seria protocolado um pedido de patente para um composto novo (acordo de patente de substância) que é eficaz, ou para um uso terapêutico novo e não óbvio (uma patente de uso) a uma entidade química previamente conhecida.

SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA E TESTES DE TOXICIDADE

Todos os fármacos são tóxicos em algum indivíduo em alguma dose. Buscar definir corretamente as toxicidades limitantes de fármacos e o índice terapêutico, comparando-se benefícios e riscos de um fármaco novo, é parte essencial do processo de desenvolvimento de novos fármacos. A maioria dos candidatos a fármacos deixa de alcançar o mercado, mas a arte do desenvolvimento de fármacos consiste na avaliação e no manejo efetivo de risco *versus* benefício, e não evitar totalmente o risco.

Os candidatos a fármacos que sobrevivem aos procedimentos iniciais de triagem devem ser avaliados cuidadosamente quanto a riscos potenciais, antes e durante os testes clínicos. De acordo com o uso proposto para o medicamento, os testes pré-clínicos de toxicidade incluem a maioria ou todos os procedimentos mostrados na Tabela 5-1. Embora nenhum produto químico possa ser certificado como completamente "seguro" (livre de risco), o objetivo é estimar o risco associado à exposição ao candidato a fármaco e considerá-lo no contexto das necessidades terapêuticas e da provável duração do uso do medicamento.

As metas dos estudos pré-clínicos de toxicidade incluem a identificação de efeitos tóxicos potenciais em seres humanos, planejamento de testes para melhor definição dos mecanismos tóxicos e previsão das toxicidades mais relevantes a serem monitoradas em estudos clínicos. Em adição aos estudos mostrados na Tabela 5-1, várias estimativas quantitativas são desejáveis. Estas compreendem a **dose sem efeito** — a dose máxima na qual um efeito tóxico especificado não é visto; a **dose letal mínima** — a menor dose observada que mata algum animal experimental, e, se necessário, a **dose letal mediana** (LD_{50}),

TABELA 5-1 Testes de segurança

Tipo de teste	Abordagem e metas
Toxicidade aguda	Geralmente duas espécies, duas vias. Determinar a dose sem efeito e a dose máxima tolerada. Em alguns casos, determinar a dose aguda que é letal em aproximadamente 50% dos animais
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Três doses, duas espécies. Duas semanas a 3 meses de testes podem ser necessários antes dos ensaios clínicos. Quanto mais longa a duração esperada do uso clínico, tanto mais longo o teste subagudo Determinar efeitos bioquímicos, fisiológicos
Toxicidade crônica	Espécie de roedor e pelo menos um não roedor por ≥ 6 meses. Necessário quando se pretende usar o fármaco em seres humanos por períodos longos. Geralmente feito concomitantemente aos ensaios clínicos. Determinar os mesmos pontos de desfecho que os testes de toxicidade subaguda
Efeito sobre o desempenho reprodutivo	Duas espécies, geralmente um roedor e coelhos. Efeitos dos testes sobre o comportamento de acasalamento do animal, reprodução, parturição, prole, defeitos congênitos, desenvolvimento pós-natal
Potencial carcinogênico	Dois anos, duas espécies. Necessário quando se pretende usar o fármaco por períodos longos. Determinar anatomia patológica macroscópica e histológica
Potencial mutagênico	Testar os efeitos sobre estabilidade genética e mutações em bactérias (teste de Ames) ou células de mamíferos em cultura; teste letal dominante e clastogenicidade em camundongos

que mata aproximadamente 50% dos animais. Atualmente, a LD_{50} é estimada a partir do menor número possível de animais. Essas doses são usadas para cálculo da dose inicial a ser tentada em seres humanos, geralmente tomada como um centésimo a um décimo da dose sem efeito em animais.

É importante reconhecer as limitações dos testes pré-clínicos. Estas incluem as seguintes:

1. Os testes de toxicidade consomem tempo e são caros. Dois a 6 anos são necessários para coleta e análise de dados sobre toxicidade antes que o fármaco possa ser considerado pronto para testes em seres humanos.
2. É necessário um grande número de animais para que se obtenham dados pré-clínicos válidos. Os cientistas estão apropriadamente preocupados com esta situação e tem sido feito progresso na direção de reduzir o número de animais necessários, mantendo-se dados válidos. Métodos de cultura de células e tecidos *in vitro* e de modelagem em computador estão sendo usados de modo crescente, mas seu valor preditivo ainda é limitado. Não obstante, alguns segmentos do público tentam deter todos os testes em animais, na crença infundada de que se tornaram desnecessários.
3. Extrapolações do índice terapêutico e de dados de toxicidade a partir de animais são razoavelmente preditivas para muitos, mas não todos os efeitos tóxicos. Buscando uma melhoria do processo, um *Predictive Safety Testing Consortium* (Consórcio de Testes Preditivos de Segurança) de cinco das maiores companhias farmacêuticas da América, com consultoria da *Food and Drug Administration* (FDA), foi formado para compartilhar métodos laboratoriais desenvolvidos internamente, a fim de prever a segurança de novos tratamentos antes que sejam testados em seres humanos. Em 2007, esse grupo apresentou à FDA uma lista de biomarcadores para lesão renal precoce.
4. Por motivos estatísticos, é improvável que efeitos colaterais raros sejam detectados em testes pré-clínicos.

AVALIAÇÃO EM SERES HUMANOS

Menos de um terço dos fármacos testados em ensaios clínicos chegam ao mercado. A legislação federal dos EUA e considerações éticas exigem que o estudo de novos medicamentos em seres humanos seja conduzido em conformidade com diretrizes estritas. Resultados válidos do ponto de vista científico não são garantidos simplesmente pela observância de regulamentações governamentais, e o desenho e a execução de um bom estudo clínico requerem equipe de trabalho interdisciplinar, incluindo pesquisadores de ciências básicas, farmacologistas clínicos, especialistas clínicos, estatísticos e outros. A necessidade de desenho e execução cuidadosos baseia-se em três fatores importantes de confusão, inerentes ao estudo de qualquer fármaco em seres humanos.

Fatores de confusão em estudos clínicos

A. A história natural variável da maioria das doenças

Muitas doenças tendem a aumentar e diminuir em gravidade; algumas desaparecem espontaneamente, até mesmo, ocasionalmente, o câncer. Um bom planejamento experimental leva em conta a história natural da doença, pela avaliação de uma população bastante grande durante um período de tempo suficiente. Proteção adicional contra erros de interpretação causados pelas flutuações da doença é fornecida, às vezes, pelo uso de um **planejamento cruzado**, que consiste em alternar períodos de administração do fármaco em teste, preparação do placebo (o controle) e tratamento-padrão (controle positivo), se houver, em cada sujeito. Tais sequências variam sistematicamente, de modo que subgrupos diferentes de pacientes recebem cada uma das sequências de tratamento possíveis.

B. A presença de outras doenças e fatores de risco

Doenças e fatores de risco, conhecidos e desconhecidos (inclusive estilos de vida dos indivíduos), podem influenciar os resultados de um estudo clínico. Por exemplo, algumas doenças alteram a farmacocinética de fármacos (ver Capítulos 3 e 4). Outros fármacos e alguns alimentos modificam a farmacocinética de muitos medicamentos. Concentrações no sangue ou em tecidos de componentes monitorados como uma medida do efeito do novo agente podem ser influenciadas por outras doenças ou fármacos. Tentativas para evitar esse perigo geralmente envolvem a técnica de estudo cruzado (quando factível) e a seleção e alocação apropriadas dos pacientes a cada um dos grupos de estudo. Isso requer a obtenção de testes diagnósticos acurados, histórias médicas e farmacológicas (inclusive uso de drogas recreativas) e o uso de métodos de randomização estatisticamente válidos na alocação de sujeitos a grupos de estudo em particular. Há interesse crescente em analisar variações genéticas como uma parte do experimento que pode influenciar a resposta de um indivíduo a um fármaco em particular. Tem se mostrado que idade, gênero e gravidez influenciam a farmacocinética de alguns medicamentos, mas esses fatores não foram estudados adequadamente por causa de restrições legais e relutância em expor essas populações a riscos desconhecidos.

C. Viés de sujeito e observador e outros fatores

A maioria dos pacientes tende a responder de maneira positiva a qualquer intervenção terapêutica por pessoal médico interessado, cuidadoso e entusiástico. A manifestação desse fenômeno no sujeito é a **resposta-placebo** (em latim, "Eu agradarei") e pode envolver alterações fisiológicas e bioquímicas objetivas, bem como mudanças nas queixas subjetivas associadas à doença. A resposta-placebo geralmente é quantificada pela administração de um material inerte com exatamente a mesma aparência física, odor, consistência, etc., da forma de dosagem ativa. A magnitude da resposta varia consideravelmente de paciente para paciente e também pode ser influenciada pela duração do estudo. Em algumas condições, uma resposta positiva é notada em 30 a 40% dos sujeitos que recebem placebo. Efeitos colaterais e "toxicidade" de placebo também ocorrem, mas em geral envolvem efeitos subjetivos: mal-estar gástrico, insônia, sedação e assim por diante.

Os efeitos do viés de sujeito são quantificados — e minimizados em relação à resposta mensurada durante a terapia ativa — pelo método **simples-cego**. Isso envolve o uso de um placebo como descrito antes, administrado aos mesmos sujeitos em um planejamento cruzado, se possível, ou a um grupo controle de sujeitos bem pareados. É possível evitar o viés de observador disfarçando-se a identidade do medicamento usado — placebo ou forma ativa — tanto dos sujeitos de pesquisa quanto do pessoal que avalia as respostas desses sujeitos (método **duplo-cego**). Nesse método, um terceiro fica com o código que identifica cada

Estudos de fármacos — tipos de evidências*

Conforme descrito neste capítulo, os fármacos são estudados de diversas maneiras, desde estudos de 30 minutos em tubo de ensaio com enzimas e receptores isolados até observações de populações de pacientes com décadas de duração. As conclusões obtidas de tais tipos diferentes de estudos podem ser resumidas como a seguir.

A *pesquisa básica* é planejada para responder a questões específicas, em geral isoladas, sob condições de laboratório rigidamente controladas — por exemplo, o fármaco *x* inibe a enzima *y*? A questão básica pode, então, ser estendida — por exemplo, se o fármaco *x* inibe a enzima *y*, qual é a relação concentração-resposta? Tais estudos geralmente são reprodutíveis e, com frequência, levam a percepções confiáveis do mecanismo de ação do fármaco.

Os estudos *primeiro-em-humanos* incluem ensaios de fase 1 a 3. Depois de um fármaco receber aprovação da FDA para uso em seres humanos, *relatos de casos* e *séries de casos* consistem em observações por clínicos dos efeitos dos tratamentos medicamentosos (ou outros) em um ou mais pacientes. Esses resultados muitas vezes revelam benefícios e toxicidades imprevisíveis, mas geralmente não testam uma hipótese pré-especificada e não podem comprovar causa e efeito. Os *estudos epidemiológicos analíticos* consistem em observações planejadas para testar uma hipótese especificada, por exemplo, se os fármacos antidiabéticos tiazolidinedionas estão associados a eventos cardiovasculares adversos. Estudos epidemiológicos de *coortes* utilizam populações de pacientes que foram (grupo exposto) e não foram (grupo controle) expostas aos agentes em estudo e perguntam se os grupos expostos mostram uma incidência mais alta ou mais baixa do efeito. Estudos epidemiológicos de *caso-controle* utilizam populações de pacientes que apresentaram o ponto de desfecho em estudo e perguntam se foram expostas ou não aos fármacos em questão. Tais estudos epidemiológicos acrescentam peso a conjecturas, mas não podem controlar todas as variáveis obscuras e, portanto, não podem provar conclusivamente causa e efeito.

As *metanálises* utilizam avaliação rigorosa e agrupamento de estudos semelhantes para aumentar o número de sujeitos estudados e, consequentemente, a força estatística de resultados obtidos em múltiplos estudos publicados. Enquanto os números são drasticamente aumentados por metanálises, os estudos individuais ainda padecem por seus métodos e pontos de desfecho variados, e uma metanálise não pode comprovar causa e efeito. *Grandes ensaios controlados randômicos* são planejados para responder a perguntas específicas sobre os efeitos de fármacos a respeito de pontos de desfecho clínicos, ou de desfecho substitutos importantes, usando amostras bastante grandes de pacientes e alocando-os a tratamento-controle e experimental, utilizando métodos rigorosos de randomização. A randomização é o melhor método para distribuir todos os fatores de confusão previstos e desconhecidos, entre os grupos experimentais e controle. Quando conduzidos de modo apropriado, tais estudos raramente são invalidados e podem ser muito convincentes.

* Agradeço a Ralph Gonzales, M.D., pelos comentários úteis.

embalagem do medicamento, e o código não é quebrado até o término da coleta de todos os dados clínicos.

Os efeitos de fármacos vistos em ensaios clínicos são obviamente afetados pelo paciente que os toma na dose e frequência prescritas. Em um estudo recente de fase 2, verificou-se por análise do sangue que um terço dos pacientes que relataram tomar o fármaco não o haviam tomado. Confirmação da **aquiescência** com protocolos (também conhecida como **adesão**) é um elemento necessário a se considerar.

Os vários tipos de estudos e as conclusões que podem ser extraídas deles estão descritos em "Estudos de fármacos — tipos de evidências".

FDA

A FDA é o órgão administrativo que supervisiona o processo de avaliação de fármacos nos EUA e concede aprovação para a comercialização de novos produtos medicamentosos. Para receber aprovação da FDA para comercialização, a instituição ou companhia de origem (quase sempre a última) precisa submeter evidência de segurança e efetividade. Fora dos EUA, o processo regulador e de aprovação de fármacos geralmente é similar ao americano.

Como seu nome sugere, a FDA também é responsável por certos aspectos de segurança de alimentos, papel que ela compartilha com o *US Department of Agriculture* (USDA) (Ministério da Agricultura dos EUA). A responsabilidade compartilhada resulta em complicações quando surgem questões relativas ao uso de fármacos, como, por exemplo, antibióticos, em animais destinados à alimentação. Um tipo de problema diferente aparece quando se verifica que os assim chamados suplementos alimentares contêm fármacos ativos, como análogos da sildenafila em suplementos alimentares "energéticos".

A autoridade da FDA para regulamentar fármacos emana de legislação específica (Tabela 5-2). Se não foi demonstrado, por meio de testes controlados adequadamente, que um medicamento é "seguro e efetivo" para um uso específico, ele não pode ser vendido para esse uso no comércio interestadual.*

Infelizmente, "seguro" pode significar coisas diferentes para paciente, médico e sociedade. É impossível demonstrar a ausência completa de risco, mas esse fato pode não ser compreendido pelo público, o qual com frequência presume que qualquer medicamento vendido com a aprovação da FDA deve estar livre de "efeitos colaterais" sérios. Essa confusão é um fator importante em litígios e insatisfação com aspectos dos fármacos na assistência médica.

A história da regulamentação de medicamentos (Tabela 5-2) reflete vários eventos de saúde que precipitaram grandes

* Embora a FDA não controle diretamente o comércio de medicamentos dentro dos Estados, uma variedade de leis estaduais e federais controla a produção e comercialização interestadual de fármacos.

TABELA 5-2 Legislação importante pertinente a fármacos nos Estados Unidos

Lei	Propósito e efeito
Pure Food and Drug Act of 1906 (Decreto de Alimentos e Medicamentos Puros de 1906)	Proibiu erros no rótulo e adulteração de fármacos
Opium Exclusion Act of 1909 (Decreto de Exclusão do Ópio de 1909)	Proibiu a importação de ópio
Amendment (1912) to the Pure Food and Drug Act [Emenda (1912) ao Decreto de Alimentos e Medicamentos Puros]	Proibiu alegações de propaganda falsas ou fraudulentas
Harrison Narcotic Act of 1914 (Decreto de Narcóticos Harrison de 1914)	Estabeleceu regulamentos para o uso de ópio, opiáceos e cocaína (maconha acrescentada em 1937)
Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938 (Decreto de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1938)	Exigiu que os fármacos novos fossem seguros assim como puros (mas não exigiu prova de eficácia) Fiscalização pela FDA
Durham-Humphrey Act of 1952 (Decreto Durham-Humphrey de 1952)	Investiu a FDA do poder de determinar que produtos podiam ser vendidos sem prescrição
Kefauver-Harris Amendments (1962) to the Food, Drug, and Cosmetic Act [Emendas Kefauver-Harris (1962) ao Decreto de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos]	Exigiu prova de eficácia e de segurança para fármacos novos e fármacos liberados desde 1938; estabeleceu diretrizes para notificação de informações sobre reações adversas, testes clínicos e propaganda de fármacos novos
Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (1970) [Decreto Abrangente da Prevenção e Controle do Abuso de Drogas (1970)]	Delineou controles estritos na fabricação, distribuição e prescrição de drogas formadoras de hábito; estabeleceu esquemas de drogas e programas para prevenir e tratar adição a drogas
Orphan Drug Amendments of 1983 (Emendas dos Fármacos Órfãos de 1983)	Forneceu incentivos para o desenvolvimento de fármacos para tratar doenças com menos de 200.000 pacientes nos EUA
Drug Price Competition and Patent Restoration Act of 1984 (Decreto da Competição de Preços e Restabelecimento de Patentes de Medicamentos de 1984)	Abreviou os pedidos de novas aplicações para fármacos genéricos. Exigiu dados de bioequivalência. Estendeu a vida das patentes pela quantidade de tempo de atraso do fármaco pelo processo de revisão da FDA. Não pode ultrapassar 5 anos extra nem estender mais de 14 anos após aprovação da NDA
Prescription Drug User Fee Act (1992, reauthorized 2007) [Decreto de Honorários do Usuário de Medicamentos de Prescrição (1992, reautorizado em 2007)]	Fabricantes pagam taxas de usuário por certas aplicações de fármacos novos
Dietary Supplement Health and Education Act (1994) [Decreto de Educação e Saúde dos Suplementos Dietéticos (1994)]	Estabeleceu padrões com respeito a suplementos dietéticos, mas proibiu revisão completa da FDA de suplementos e produtos fitoterápicos como fármacos. Exigiu o estabelecimento de rótulos com informações sobre ingredientes específicos e nutrição que definem suplementos dietéticos e os classificam como parte do suprimento de alimentos, mas permite propaganda não regulamentada
Bioterrorism Act of 2002 (Decreto do Bioterrorismo de 2002)	Aumentou os controles sobre agentes biológicos perigosos e toxinas. Busca proteger a segurança de alimentos, água e suprimento de fármacos
Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (Decreto de Emendas da *Food and Drug Administration* de 2007)	Concedeu à FDA maior autoridade sobre *marketing* de fármacos, rotulagem e propaganda direta ao consumidor; exigiu estudos pós-aprovação, estabeleceu sistemas de vigilância ativa, tornou as operações e resultados de ensaios clínicos mais visíveis para o público

mudanças na opinião pública. O *Pure Food and Drug Act* (Decreto dos Alimentos e Medicamentos Puros) de 1906 tornou-se lei em resposta a revelações de práticas insalubres e antiéticas na indústria de embalagem de carnes. O *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (Decreto Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos) de 1938 foi, em grande parte, uma reação a mortes associadas ao uso de um preparado de sulfanilamida comercializado antes que ele e seu veículo fossem adequadamente testados. As emendas Kefauver-Harris de 1962 foram, em parte, o resultado de um desastre envolvendo o fármaco teratogênico talidomida. Este agente foi introduzido na Europa em 1957-1958 e, com base nos testes em animais comumente usados então, comercializado como um hipnótico "atóxico" e promovido como especialmente útil durante a gravidez. Em 1961, foram publicados relatos sugerindo que a talidomida era responsável por um aumento drástico da incidência de um raro defeito de nascença chamado de focomelia, uma condição de encurtamento ou ausência completa de braços e pernas. Estudos epidemiológicos forneceram evidências fortes da associação desse defeito com o uso de talidomida por mulheres durante o primeiro trimestre da gravidez, e o fármaco foi retirado do mercado em todo o mundo. Estima-se que 10.000 crianças nasceram com defeitos congênitos por causa da exposição materna a esse único agente. A tragédia levou à exigência de testes mais extensivos de novos medicamentos para efeitos teratogênicos e estimulou a aprovação das emendas Kefauver-Harris de 1962, embora o fármaco não estivesse então aprovado para uso nos EUA. Apesar de sua toxicidade fetal e dos efeitos desastrosos na gravidez, a talidomida é um fármaco relativamente seguro para seres humanos que não o feto. Mesmo os riscos mais sérios de toxicidade são evitados ou controlados se compreendidos, e, apesar de sua toxicidade, a talidomida atualmente é aprovada pela FDA para uso limitado como um agente imunorregulador potente e para tratamento de certas formas de hanseníase.

Ensaios clínicos: a IND e a FDA

Depois que um fármaco novo é considerado pronto para estudo em seres humanos, uma *Notice of Claimed Investigational*

Exemption for a New Drug (IND) (Notificação de Isenção para Investigação Requisitada para um Fármaco Novo) deve ser protocolada na FDA (Figura 5-1). A IND inclui (1) informações sobre a composição e fonte do fármaco, (2) informações químicas e de fabricação, (3) todos os dados de estudos em animais, (4) planos propostos para ensaios clínicos, (5) nomes e credenciais dos médicos que conduzirão os estudos clínicos, e (6) uma compilação dos dados-chave relevantes ao estudo do fármaco em seres humanos que tenha sido disponibilizada aos pesquisadores e suas comissões de revisão institucional.

Com frequência, são necessários 4 a 6 anos de testes clínicos para acúmulo e análise de todos os dados necessários. Os testes em seres humanos só são iniciados depois que estudos suficientes de toxicidade aguda e subaguda em animais foram completados. Testes de segurança crônica em animais, inclusive estudos de carcinogênese, em geral são feitos concomitantemente aos ensaios clínicos. Em cada uma das três fases formais de estudos clínicos, os voluntários ou pacientes devem ser informados sobre o estado experimental do fármaco, assim como dos possíveis riscos, e autorizados a desistir ou continuar a participar e recebê-lo. Esses regulamentos baseiam-se nos princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1966). Além da aprovação da organização patrocinadora e da FDA, uma comissão de revisão institucional (IRB) interdisciplinar, na unidade onde o ensaio clínico do fármaco será conduzido, deve rever e aprovar os planos científicos e éticos para os testes em seres humanos.

Na **fase 1**, os efeitos do fármaco como uma função da dosagem são estabelecidos em um número pequeno (20 a 100) de voluntários sadios. Embora um objetivo seja encontrar a dose máxima tolerada, o estudo é planejado para prevenir toxicidade grave. Caso se espere que o fármaco tenha toxicidade significativa, como pode ser o caso na terapia do câncer e da Aids, pacientes voluntários com a doença são usados na fase 1, em vez de voluntários normais. Os ensaios de fase 1 são feitos para determinar os prováveis limites da variação de dosagem clínica segura. Esses ensaios podem ser "não cegos" ou "abertos"; isto é, tanto os pesquisadores quanto os sujeitos sabem o que está sendo administrado. A escolha do planejamento depende do fármaco, da doença, das metas dos pesquisadores e das considerações éticas. Muitas toxicidades previsíveis são detectadas nesta fase. Mensurações farmacocinéticas de absorção, meia-vida e metabolismo frequentemente são feitas. Os estudos de fase 1 em geral são realizados em centros de pesquisa, por farmacologistas clínicos especialmente treinados.

Na **fase 2**, o fármaco é estudado em pacientes com a doença-alvo para determinação de sua eficácia ("prova de conceito") e das doses a serem usadas em algum ensaio de seguimento. Um número modesto de pacientes (100 a 200) é estudado em detalhe. Um estudo simples-cego pode ser usado, com um placebo inerte e um fármaco ativo estabelecido (controle positivo) em adição ao agente em investigação. Os ensaios de fase 2 geralmente são feitos em centros clínicos especiais (p. ex., hospitais universitários). Uma faixa mais ampla de efeitos tóxicos pode ser detectada nesta fase. Os ensaios de fase 2 têm a taxa mais alta de falhas de fármacos, e somente 25% dos fármacos inovadores passam para a fase 3.

Na **fase 3**, o fármaco é avaliado em números muito maiores de pacientes com a doença-alvo — geralmente milhares — para melhor estabelecimento e confirmação de sua segurança e eficácia. Usando informações coletadas nas fases 1 e 2, os ensaios de fase 3 são projetadas para minimizar erros causados por efeitos placebo, curso variável da doença, etc. Por isso, técnicas duplo-cegas e cruzadas são usadas com frequência. Os ensaios de fase 3 geralmente são realizados em cenários similares àqueles previstos para o uso final do fármaco. Os estudos de fase 3 podem ser difíceis de planejar e executar, e costumam ser dispendiosos por causa do grande número de pacientes envolvidos e do volume de dados que devem ser coletados e analisados. O fármaco é formulado como pretendido para o mercado. Os pesquisadores geralmente são especialistas na doença a ser tratada. Certos efeitos tóxicos, em especial aqueles causados por processos imunológicos, podem se tornar aparentes pela primeira vez na fase 3.

Se os resultados da fase 3 satisfizerem as expectativas, faz-se o pedido para permissão de comercialização do novo agente. A aprovação para comercialização requer a apresentação de uma *New Drug Application* (NDA) (Pedido de Medicamento Novo) — ou, para produtos biológicos, de um Pedido de Licença Biológica — à FDA. O pedido contém, com frequência em centenas de volumes, relatórios completos de todos os dados pré-clínicos e clínicos pertinentes ao fármaco sob revisão. O número de sujeitos estudados em suporte ao pedido de fármaco novo tem sido crescente, e há uma média de mais de 5.000 pacientes para fármacos novos com estrutura nova (novas entidades moleculares). A duração da revisão da FDA que leva à aprovação (ou negação) do pedido de fármaco novo pode variar de meses a anos. Aprovações prioritárias são designadas para produtos que representam melhorias significativas em comparação com fármacos já comercializados; em 2007, o tempo mediano de aprovação prioritária foi de 6 meses. As aprovações-padrão, que levam mais tempo, são designadas para produtos similares aos do mercado — em 2007, o tempo mediano de aprovação-padrão foi de 10,2 meses. Se surgem problemas, por exemplo, efeitos tóxicos esperados, mas potencialmente sérios, estudos adicionais são exigidos, e o processo de aprovação pode se estender por vários anos.

Em casos nos quais se percebe uma necessidade urgente (p. ex., quimioterapia do câncer), o processo de testes pré-clínicos e clínicos e a revisão da FDA são acelerados. Para doenças sérias, a FDA pode permitir comercialização extensa, mas controlada, de um fármaco novo antes que os estudos de fase 3 estejam completos; para doenças potencialmente fatais, pode permitir a comercialização controlada mesmo antes que os estudos de fase 2 tenham sido completados. *Grosso modo*, 50% dos fármacos em ensaios de fase 3 envolvem comercialização precoce controlada. Essa "aprovação acelerada" geralmente é concedida com a exigência de que seja feito um monitoramento cuidadoso da efetividade e toxicidade do fármaco, com relatório para a FDA. Infelizmente, nem sempre a fiscalização dessa exigência pela FDA tem sido adequada.

Uma vez obtida a aprovação para comercialização do fármaco, começa a **fase 4**. Compreende o monitoramento da segurança do novo fármaco sob condições reais de uso, em grande número de pacientes. A importância da notificação cuidadosa e completa de toxicidade por médicos depois que a comercialização começa é apreciada pela observação de que muitos efeitos importantes induzidos por fármacos têm uma incidência de 1 em 10.000 ou menos e de que alguns efeitos colaterais podem só se tornar aparentes depois da administração crônica. O tamanho de amostra necessário para revelar eventos ou efeitos tóxicos induzidos por fármacos é muito grande para situações tão raras. Por exemplo, várias centenas de milhares de pacientes podem ter que ser

expostos antes que se observe o primeiro caso de um efeito tóxico que ocorre em uma incidência média de 1 em 10.000. Portanto, os efeitos de fármacos com baixa incidência geralmente não são detectados antes da fase 4, não importa quão cuidadosamente os estudos sejam executados. A fase 4 não tem duração fixa. Tal como o monitoramento de fármaco com concessão de aprovação acelerada, o monitoramento da fase 4 com frequência tem sido ineficiente.

O tempo desde o protocolo de um pedido de patente até a aprovação para comercialização de um fármaco novo pode ser de 5 anos, ou consideravelmente mais longo. Como o tempo de vida de uma patente é de 20 anos nos EUA, o proprietário desta (geralmente uma companhia farmacêutica) tem direitos exclusivos de comercialização do produto somente por um período de tempo limitado depois da aprovação do pedido de fármaco novo. Visto que o processo de revisão da FDA pode ser muito demorado, o tempo consumido pela revisão às vezes é adicionado à vida da patente. Entretanto, a extensão (até 5 anos) não pode aumentar a vida total da patente em mais de 14 anos depois da aprovação do pedido de fármaco novo. A partir de 2005, a vida média efetiva de patentes para as grandes indústrias farmacêuticas foi de 11 anos. Após a expiração da patente, qualquer companhia pode produzir o fármaco, protocolar um pedido abreviado de fármaco novo (ANDA), demonstrar a equivalência exigida e, com a aprovação da FDA, comercializar o fármaco como um produto **genérico**, sem pagar honorários de licença ao proprietário original da patente. Atualmente, 67% das prescrições nos EUA são de fármacos genéricos. Mesmo fármacos com base em biotecnologia, como anticorpos e outras proteínas, estão agora se qualificando para designação genérica, e isso tem servido de combustível para preocupações reguladoras.

Uma **marca registrada** é o nome comercial do proprietário do fármaco, geralmente registrado; esse nome registrado é protegido legalmente enquanto for usado. Um produto genérico equivalente, a menos que tenha uma licença especial, não pode ser vendido com o nome de marca e com frequência é designado pelo nome genérico oficial. A prescrição de genéricos é descrita no Capítulo 56.

O processo de aprovação pela FDA é um dos fatores limitantes da velocidade no tempo que leva para um fármaco ser comercializado e alcançar os pacientes. O *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) (Decreto de Honorários do Usuário de Fármacos de Prescrição) de 1992, reautorizado em 2007, tenta disponibilizar mais recursos da FDA para o processo de aprovação de fármacos e aumentar sua eficiência, por meio de honorários coletados das companhias farmacêuticas que produzem certos fármacos e produtos biológicos humanos. Em 2009, a FDA aprovou pedidos de fármacos para 19 novas entidades moleculares e seis pedidos de licença biológica, uma a mais que em 2008. O processo tradicional sequencial e linear de desenvolvimento de fármacos anteriormente descrito está sendo modificado de modo crescente, em uma tentativa de acelerar com segurança os ensaios clínicos que fornecem "prova de mecanismo" de ação e "prova de conceito" de que o fármaco realmente funciona no tratamento da doença-alvo. Nessas novas abordagens, certas atividades de desenvolvimento, como estudos completos de dose-resposta, trabalhos de formulação final do fármaco e estudos toxicológicos de longo prazo, podem ser adiadas. Espera-se que esta nova abordagem concentre recursos sobre os fármacos com maior probabilidade de sucesso e minimize as falhas de estágios mais tardios. A título de exemplo, um ensaio clínico de fase 0 (fase zero) é projetado para estudar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de um fármaco, e suas ligações com biomarcadores úteis e medidas de mecanismo. Diferentemente de um ensaio de fase 1 com estudos de dose-resposta, em um ensaio de fase 0 um número limitado de doses baixas é administrado. Esses ensaios não são projetados para serem terapêuticos.

Conflitos de interesse

Vários fatores no desenvolvimento e na comercialização de fármacos resultam em conflitos de interesse. O uso de custeio da indústria farmacêutica para dar suporte a processos de aprovação da FDA levanta a possibilidade de conflitos de interesse dentro dessa organização. Os que apoiam essa política assinalam que o subfinanciamento crônico da FDA pelo governo permite poucas alternativas. Outra fonte importante de conflitos de interesse é a dependência da FDA de painéis externos de especialistas, recrutados da comunidade científica e clínica para assessorar a agência governamental sobre questões relativas à aprovação ou suspensão de fármacos. Tais peritos com frequência recebem subvenções das companhias produtoras dos fármacos em questão. A necessidade de dados favoráveis ao pedido de fármaco novo leva a ensaios de fases 2 e 3 nos quais o novo agente é comparado apenas com placebo, e não com fármacos mais antigos, efetivos. Em consequência, os dados relativos à eficácia e toxicidade do fármaco novo *em relação a um agente efetivo conhecido* podem não estar disponíveis no início da comercialização do novo fármaco.

Os fabricantes que promovem um agente novo podem pagar a médicos para usá-lo preferencialmente, em lugar dos fármacos mais antigos com os quais estão familiarizados. Os fabricantes patrocinam estudos clínicos pequenos e, frequentemente, mal projetados depois da aprovação da comercialização, e ajudam na publicação de resultados favoráveis, mas podem retardar a publicação de resultados desfavoráveis. A necessidade dos médicos de satisfazer exigências de educação médica continuada (CME) a fim de manter suas licenças encoraja os fabricantes a patrocinar conferências e cursos, muitas vezes em pontos de férias altamente atrativos, e fármacos novos são apresentados em tais cursos. O reconhecimento de conflitos de interesse óbvios está levando algumas organizações de especialidades clínicas a rejeitar o suporte pela indústria de tais conferências. Finalmente, a prática comum de distribuir amostras grátis de medicamentos novos a médicos praticantes tem efeitos tanto positivos quanto negativos. As amostras possibilitam que os médicos experimentem fármacos novos sem incorrer em algum custo para o paciente. Por outro lado, os medicamentos novos geralmente são mais caros do que os antigos, e, quando as amostras gratuitas acabam, o paciente (ou o plano de saúde) pode ser forçado a pagar muito mais pelo tratamento do que se fármacos antigos, mais baratos e, possivelmente, com a mesma eficácia, fossem usados. Por fim, quando a patente de um medicamento está prestes a expirar, o fabricante que a detém pode tentar estender seu privilégio de exclusividade na comercialização pagando a fabricantes de genéricos para que *não* introduzam uma versão genérica ("pagar para retardar").

Pesquisa translacional

Infelizmente, a velocidade de introdução de fármacos novos tem caído durante as duas últimas décadas. Isso tem despertado

preocupações sobre nossa capacidade de lidar com a prevalência crescente de microrganismos resistentes e com os problemas de doenças degenerativas em uma população que está envelhecendo. Em um esforço para facilitar esse processo, o *National Institutes of Health* (Instituto Nacional de Saúde) atualmente (2011) está considerando o estabelecimento de um novo instituto especializado em pesquisa translacional.

Reações adversas a medicamentos

Um evento adverso a fármaco (ADE) ou reação adversa a fármaco (RAF) é uma resposta prejudicial ou não intencional. Alega-se que reações adversas a um fármaco a quarta causa principal de morte, mais alta do que doença pulmonar, Aids, acidentes e mortes por automóveis. A FDA tem estimado adicionalmente que 300.000 eventos adversos preveníveis ocorrem em hospitais, muitos consequentes a informações médicas confusas ou falta de informação (p. ex., relativos a incompatibilidades de fármacos). Algumas reações adversas, como *overdose*, efeitos excessivos e interações medicamentosas podem ocorrer com qualquer um. As reações adversas que ocorrem apenas em pacientes suscetíveis compreendem intolerância, idiossincrasia (com frequência de origem genética) e alergia (em geral mediada imunologicamente). Durante estudos de IND e ensaios clínicos antes da aprovação da FDA, todos os eventos adversos (sérios, potencialmente fatais, incapacitantes, razoavelmente relacionados com o fármaco, ou inesperados) devem ser relatados. Após a aprovação da FDA para comercialização de um fármaco, vigilância, avaliação e notificação devem continuar no caso de quaisquer eventos adversos relacionados ao uso do fármaco, inclusive *overdose*, acidente, falta da ação esperada, eventos ocorridos depois da suspensão do fármaco e inesperados não listados na bula. Eventos tanto sérios quanto inesperados devem ser notificados à FDA em 15 dias. Em 2008, a FDA começou a publicar uma lista quadrimestral de fármacos investigados por riscos potenciais de segurança. A capacidade de prever e evitar reações adversas a fármacos e de otimizar o índice terapêutico de um fármaco é um foco crescente da medicina farmacogenética e personalizada. Espera-se que o uso maior de registros eletrônicos de saúde reduza alguns desses riscos (ver Capítulo 65).

Fármacos-órfãos e tratamento de doenças raras

Fármacos para tratamento de doenças raras — assim chamados fármacos-órfãos — podem ser difíceis de pesquisar, desenvolver e comercializar. A prova da eficácia e segurança do fármaco deve ser estabelecida em populações pequenas, mas fazê-lo é um processo complexo. Além disso, como a pesquisa básica da fisiopatologia e mecanismos de doenças raras recebe pouca atenção ou recursos, em cenários tanto acadêmicos quanto industriais, os alvos racionais reconhecidos para ação de fármacos são poucos. Adicionalmente, o custo de desenvolvimento de um fármaco pode influenciar muito as prioridades quando a população alvo é relativamente pequena. O custeio do desenvolvimento de fármacos para tratamento de doenças raras ou ignoradas, sem atenção prioritária da indústria tradicional, tem recebido suporte crescente por meio de fundos filantrópicos ou similares provenientes de fundações não lucrativas, como a Cystic Fibrosis Foundation, a *Huntington's Disease Society of America* e a *Gates Foundation* (Fundação da Fibrose Cística, Sociedade da Doença de Huntington da América e a Fundação Gates).

As *Orphan Drug Amendments* (Emendas de Fármacos-Órfãos) de 1983 propiciam incentivos ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento de uma doença rara, ou condição definida como "qualquer doença ou condição que (a) afete menos de 200.000 pessoas nos EUA, ou (b) afete mais de 200.000 pessoas nos EUA, mas para a qual não exista expectativa razoável de que o custo de desenvolver e tornar disponível nos EUA um fármaco para tal doença ou condição seja recuperado nas vendas nos EUA de tal fármaco." Desde 1983, A FDA aprovou para comercialização mais de 300 fármacos-órfãos, para tratamento de mais de 82 doenças raras.

REFERÊNCIAS

Avorn J: Debate about funding comparative effectiveness research. N Engl J Med 2009;360:1927.

Avorn J: *Powerful Medicines: The Benefits and Risks and Costs of Prescription Drugs.* Alfred A. Knopf, 2004.

Boutron I et al.: Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. JAMA 2010;303:2058.

Brown WA: The placebo effect. Sci Am 1998;1:91.

DiMasi JA: Rising research and development costs for new drugs in a cost containment environment. J Health Econ 2003;22:151.

Editor's Page: Code of Ethics of the World Medical Association: Declaration of Helsinki. Clin Res 1966;14:193.

Evans RP: *Drug and Biological Development: From Molecule to Product and Beyond.* Springer, 2007.

FDA website: http://www.fda.gov

Ferrara N et al.: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3(5):391.

Grabowski H, Vernon J, DiMasi J: Returns on research and development for 1990s new drug introductions. Pharmacoeconomics 2002;20(Suppl 3):11.

Hennekens CH, DeMets D: Statistical association and causation. Contributions of different types of evidence. JAMA 2011;305:1134.

Hoffman GA, Harrington A, Fields, HK: Pain and the placebo response: What have we learned. Perspect Biol Med 2005;48:248.

Holaday JW, Berkowitz BA: Antiangiogenic drugs: Insights into drug development from endostatin, Avastin, and thalidomide. Mol Interv 2009;9:157.

Huang S-M, Temple R: Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. Clin Pharmacol Ther 2008;84:287; or http://www.fda.gov/cder/genomics/publications.htm

Hughes B: 2009 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2010;9:89

Kesselheim AS et al.: Whistle-blowers experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. N Engl J Med 2010;362:1832.

Lee C-J et al.: *Clinical Trials of Drugs and Biopharmaceuticals.* CRC Publishing, 2005.

Lesko LJ: The critical path of warfarin dosing: Finding an optimal dosing strategy using pharmacogenetics. Clin Pharmacol Ther 2008;84:301; http://www.fda.gov/cder/genomics/publications.htm

Light DW: Global drug discovery: Europe is ahead. Health Affairs 2009;28:969.

Mogolian E, Mrydral P: What's the difference between brand-name and generic prescription drugs? Sci Am 2004;Dec 13; http://www.sciam.com/article.cfm?id=whats-the-difference-betw-2004-12-13

Ng R: *Drugs from Discovery to Approval.* Wiley-Blackwell, 2008.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America website: http://www.phrma.org

Rockey SJ, Collins FS: Managing financial conflict of interest in biomedical research. JAMA 2010;303:2400

Scheindlin S: Demystifying the new drug application. Molec Interventions 2004;4:188.

Sistare FD, DeGeorge JJ: Preclinical predictors of clinical safety: Opportunities for improvement. Clin Pharmacol Ther 2007;82(2):210.

Stevens AJ et al.: The role of public sector research in the discovery of drugs and vaccines. N Engl J Med 2011;364:535.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO II

Fármacos autonômicos

CAPÍTULO 6

Introdução à farmacologia autonômica

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um adolescente vai ao consultório de um cirurgião-dentista para extrair um siso impactado. O rapaz está tão nervoso, que o dentista resolve administrar um sedativo para acalmá-lo. Depois da administração intravenosa do sedativo (prometazina), o rapaz relaxa, e a extração é feita sem complicações. Entretanto, ao se levantar da cadeira odontológica, o rapaz fica muito pálido e desmaia. Deitado no chão, ele recupera a consciência rapidamente, mas apresenta uma frequência cardíaca acelerada de 120 bpm e uma tensão arterial de apenas 110/70 mmHg. Quando se senta, a frequência cardíaca aumenta para 140 bpm, a pressão cai para 80/40 mmHg, e o adolescente se queixa de fraqueza. Ele é ajudado para caminhar até um sofá na área da recepção, onde descansa por 30 minutos. Ao fim desse tempo, o rapaz é capaz de se sentar sem sintomas e, depois de mais 15 minutos, de ficar de pé sem dificuldade. Que efeitos autonômicos a prometazina poderia ter que explicassem os sinais e sintomas do paciente? Por que sua frequência cardíaca aumentou quando sua pressão arterial caiu?

O sistema nervoso é dividido convencionalmente em sistema nervoso central (SNC; cérebro e medula espinal) e sistema nervoso periférico (SNP; tecidos neuronais fora do SNC). A porção motora (eferente) do sistema nervoso pode ser subdividida em duas partes principais: autonômica e somática. O **sistema nervoso autonômico (SNA)** é muito independente (autônomo), e suas atividades não estão sob controle consciente direto. Ele está ligado primariamente a funções viscerais, como débito cardíaco, fluxo sanguíneo para vários órgãos e digestão, necessários à vida. Evidências estão se acumulando de que o SNA, sobretudo o nervo vago, também influencia a função imune e algumas funções do SNC, como a descarga convulsiva. A subdivisão **somática** está ligada a funções conscientemente controladas, como movimentos, respiração e postura. Ambos os sistemas têm influxos aferentes (sensoriais) importantes, que fornecem informações relativas aos ambientes interno e externo e modificam o efluxo motor por meio de arcos reflexos de tamanho e complexidade variáveis.

O sistema nervoso tem várias propriedades em comum com o sistema endócrino, que é o outro sistema principal, para o controle da função corporal. Essas propriedades incluem integração de alto nível no cérebro, capacidade de influenciar processos em regiões distantes do corpo e uso extenso de retroalimentação negativa. Ambos os sistemas usam substâncias químicas para a transmissão de informações. No sistema nervoso, a transmissão química ocorre entre células nervosas, e entre elas e suas células efetoras. A transmissão química tem lugar por meio da liberação de pequenas quantidades de substâncias transmissoras, das terminações nervosas para dentro da fenda sináptica. O transmissor atravessa a fenda por difusão, e ativa ou inibe a célula pós-sináptica por ligação a uma molécula receptora especializada. Em poucos casos, podem ocorrer transmissão *retrógrada* da célula pós-sináptica para a porção terminal do neurônio pré-sináptico e modificação de sua atividade subsequente.

Pelo uso de fármacos que mimetizam ou bloqueiam as ações dos transmissores químicos, podemos modificar seletivamente

muitas funções autonômicas. Essas funções envolvem uma variedade de tecidos efetores, inclusive músculo cardíaco, músculos lisos, endotélio vascular, glândulas exócrinas e terminações nervosas pré-sinápticas. Infelizmente, um número muito grande de fármacos usados para outros propósitos tem efeitos indesejáveis sobre a função autonômica (ver "Estudo de caso").

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

Com base na anatomia, o SNA se presta à divisão em duas porções principais: a **simpática (toracolombar)** e a **parassimpática (craniossacral)** (Figura 6-1). Os neurônios em ambas as porções originam-se em núcleos dentro do SNC e dão origem a fibras eferentes pré-ganglionares que saem do tronco cerebral ou da medula espinal e terminam em gânglios motores. As fibras simpáticas pré-ganglionares deixam o SNC por meio dos nervos espinais torácicos e lombares. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas deixam o SNC pelos nervos cranianos (especialmente o terceiro, sétimo, nono e décimo) e pelas raízes nervosas espinais sacrais terceira e quarta.

A maioria das fibras pré-ganglionares simpáticas é curta e termina em gânglios localizados nas cadeias **paravertebrais** que ficam em cada lado da coluna vertebral. As fibras pré-ganglionares simpáticas restantes são um tanto mais longas e terminam em **gânglios pré-vertebrais** que ficam na frente das vértebras, geralmente na superfície ventral da aorta. A partir dos gânglios, fibras simpáticas pós-ganglionares correm para os tecidos inervados. Algumas fibras parassimpáticas pré-ganglionares terminam em gânglios parassimpáticos localizados fora dos órgãos inervados: **gânglio ciliar**, **pterigopalatino**, **submandibular**, **ótico** e vários **gânglios pélvicos**. Contudo, a maioria das fibras pré-ganglionares parassimpáticas termina em células ganglionares distribuídas difusamente ou em redes nas paredes dos órgãos inervados. Os termos "simpático" e "parassimpático" são designações anatômicas e não dependem do tipo de transmissor químico liberado das terminações

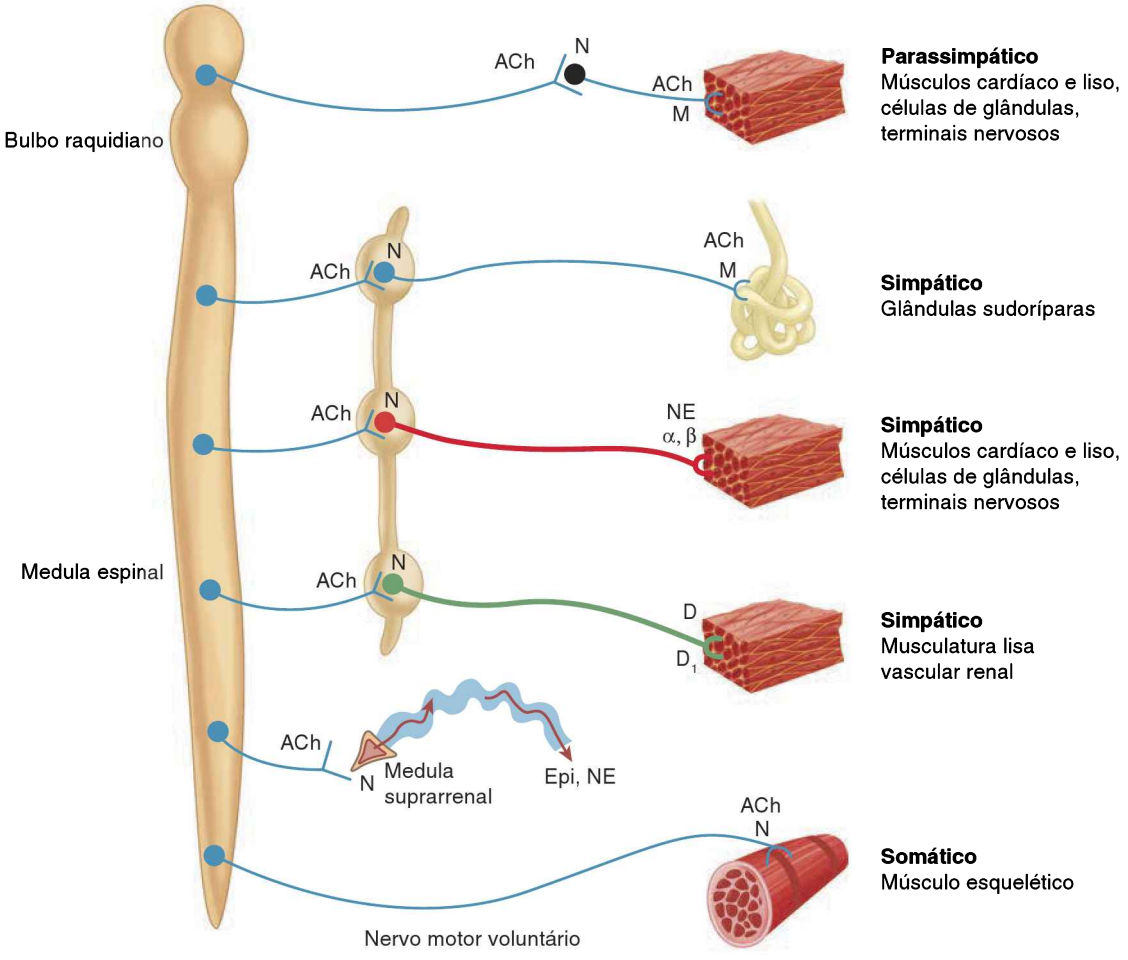


FIGURA 6-1 Diagrama esquemático comparativo de alguns aspectos anatômicos e de neurotransmissores de nervos autonômicos e motores somáticos. Somente as substâncias transmissoras primárias são mostradas. Gânglios parassimpáticos não são mostrados porque a maioria está na parede do órgão inervado ou perto dela. Os nervos colinérgicos estão em azul; os noradrenérgicos, em vermelho, e os dopaminérgicos, em verde. Algumas fibras pós-ganglionares simpáticas liberam acetilcolina ou dopamina, em vez de norepinefrina. A medula suprarrenal, um gânglio simpático modificado, recebe fibras pré-ganglionares simpáticas e libera epinefrina e norepinefrina no sangue. ACh, acetilcolina; D, dopamina; Epi, epinefrina (adrenalina); M, receptores muscarínicos; N, receptores nicotínicos; NE, norepinefrina (noradrenalina).

nervosas, nem do tipo de efeito — excitante ou inibidor — evocado pela atividade nervosa.

Além dessas porções motoras periféricas do SNA claramente definidas, um grande número de fibras aferentes corre da periferia para os centros integradores, inclusive os plexos entéricos do intestino, os gânglios autonômicos e o SNC. Muitas das vias sensoriais que terminam no SNC acabam nos centros integradores do hipotálamo e do bulbo raquidiano e evocam atividade motora reflexa carreada às células efetoras pelas fibras eferentes descritas previamente. Há evidências crescentes de que algumas dessas fibras sensoriais também têm funções motoras periféricas.

O **sistema nervoso entérico (SNE)** é um conjunto grande e altamente organizado de neurônios localizado nas paredes do sistema gastrintestinal (GI) (Figura 6-2). Às vezes, é considerado uma terceira divisão do SNA. O SNE é encontrado na parede do trato GI, desde o esôfago até o colo distal, e está envolvido em atividades do intestino tanto motoras quanto secretoras. Possui especial relevância na atividade motora do colo. O SNE compreende o **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach) e o **submucoso** (plexo de Meissner). Essas redes neuronais recebem fibras pré-ganglionares do sistema parassimpático e axônios simpáticos pós-ganglionares. Também recebem influxo sensorial de dentro da parede do intestino. Fibras dos corpos celulares neuronais desses plexos viajam para frente, para trás e em direção circular para os músculos lisos do intestino, a fim de controlar a motilidade e as células secretoras na mucosa. As fibras sensoriais transmitem informações químicas e mecânicas da mucosa e de receptores de distensão para neurônios motores nos plexos, e para neurônios pós-ganglionares nos gânglios simpáticos. As fibras parassimpáticas e simpáticas que fazem sinapse com neurônios do plexo entérico parecem desempenhar um papel modulador, como indicado pela observação de que a privação de influxo de ambas as divisões do SNA não abole a atividade GI. De fato, a desnervação seletiva pode resultar em atividade motora muito aumentada.

O SNE funciona de modo semiautônomo, utilizando influxo do efluxo motor do SNA para modulação da atividade GI e

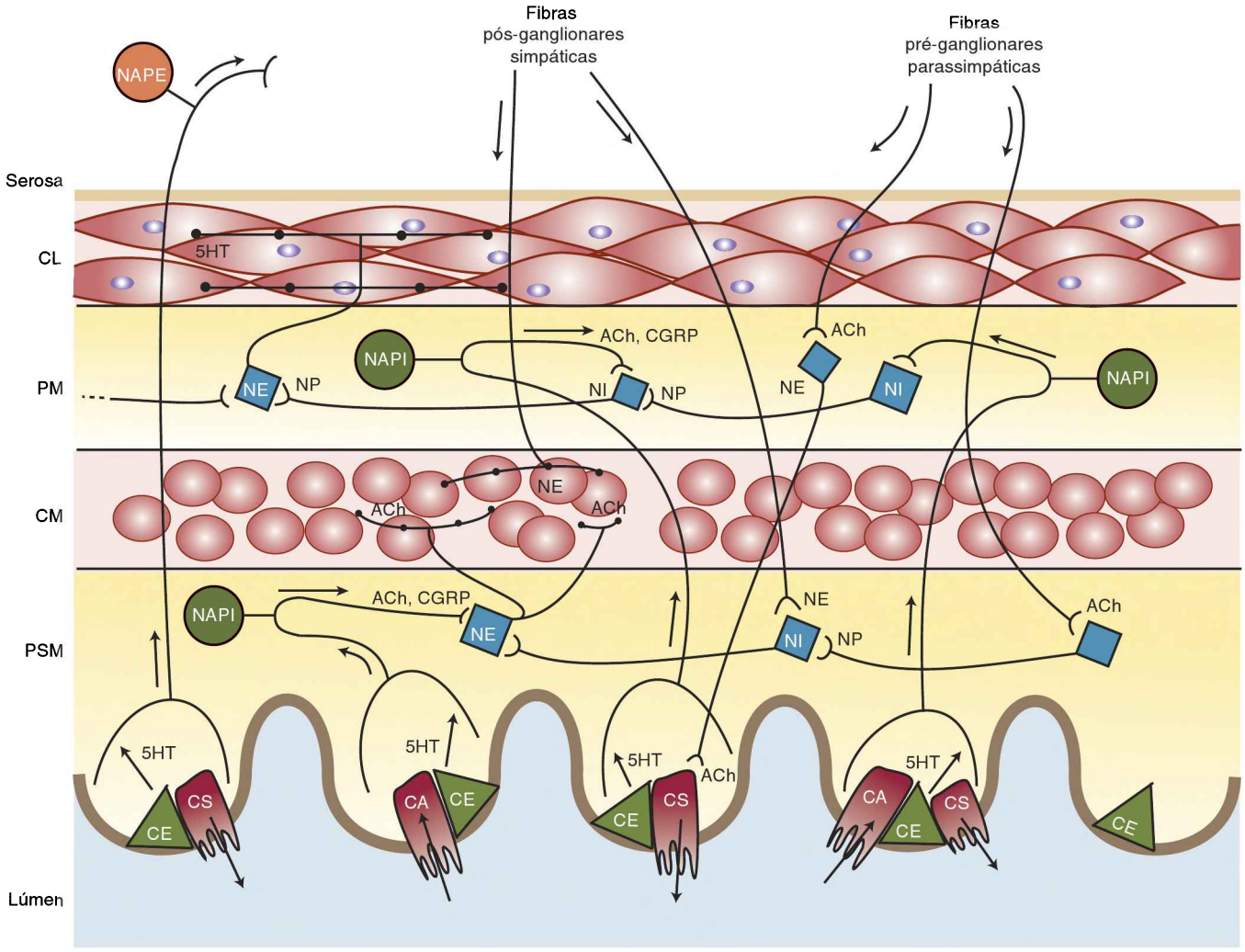


FIGURA 6-2 Diagrama bastante simplificado da parede intestinal e de alguns dos circuitos do SNE. O SNE recebe influxo dos sistemas simpático e parassimpático, e envia impulsos aferentes aos gânglios simpáticos e ao SNC. Muitas substâncias transmissoras ou neuromoduladoras têm sido identificadas no SNA (ver Tabela 6-1). ACh, acetilcolina; CA, célula absortiva; CM, camada muscular circular; CE, célula enterocromafim; NE, neurônio excitador; NAPE, neurônio aferente primário extrínseco; 5HT, serotonina; NI, neurônio inibidor; NAPI, neurônio aferente primário intrínseco; CL, camada muscular longitudinal; PM, plexo mioentérico; NE, norepinefrina; NP, neuropeptídeos; CS, célula secretora; PSM, plexo submucoso.

enviando informações sensoriais de volta para o SNC. O SNE também fornece a sincronização necessária de impulsos que, por exemplo, garante a propulsão de conteúdos do intestino para adiante, não para trás, e relaxamento de esfíncteres quando a parede intestinal se contrai.

A anatomia das sinapses e junções autonômicas determina a localização de efeitos transmissores em volta das terminações nervosas. Sinapses clássicas, como a junção neuromuscular dos mamíferos e a maioria das sinapses neurônio-neurônio, são relativamente "apertadas", e o nervo termina em pequenos botões muito próximos do tecido inervado, de modo que a via de difusão da terminação nervosa a receptores pós-sinápticos é muito curta. Assim, os efeitos são relativamente rápidos e localizados. Em contraste, as junções entre terminações de neurônios autonômicos e células efetoras (músculos lisos, músculo cardíaco, glândulas) diferem das sinapses clássicas, nas quais, com frequência, o transmissor é liberado de uma cadeia de varicosidades na fibra nervosa pós-ganglionar na região das células musculares lisas, em vez de a partir de botões, e as fendas juncionais autonômicas são mais largas do que as fendas sinápticas somáticas. Assim, os efeitos são mais lentos no início, e a descarga de uma só fibra motora com frequência ativa ou inibe muitas células efetoras.

QUÍMICA DE NEUROTRANSMISSORES DO SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

Uma classificação tradicional importante de nervos autonômicos baseia-se nas moléculas transmissoras primárias — acetilcolina ou norepinefrina — liberadas de seus botões e varicosidades terminais. Um grande número de fibras do SNA periférico sintetiza e libera acetilcolina. São fibras **colinérgicas**, que funcionam pela liberação de acetilcolina. Como mostrado na Figura 6-1, essas incluem todas as fibras autonômicas eferentes pré-ganglionares e as fibras motoras somáticas (não autonômicas) dos músculos esqueléticos. Assim, quase todas as fibras eferentes que saem do SNC são colinérgicas. Adicionalmente, a maioria das fibras pós-ganglionares parassimpáticas e umas poucas fibras pós-ganglionares simpáticas são colinérgicas. Um número significativo de neurônios pós-ganglionares parassimpáticos utiliza óxido nítrico ou peptídeos como transmissor primário ou cotransmissores.

A maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares libera norepinefrina (também conhecida como noradrenalina); são fibras **noradrenérgicas** (com frequência chamadas simplesmente de "adrenérgicas") — isto é, funcionam pela liberação de norepinefrina (noradrenalina). Essas características de transmissores são apresentadas esquematicamente na Figura 6-1. Como notado, algumas fibras simpáticas liberam acetilcolina. A dopamina é um transmissor muito importante no SNC, e há evidências de que pode ser liberada por algumas fibras simpáticas periféricas. As células da medula suprarrenal, análogas embriológicas aos neurônios simpáticos pós-ganglionares, liberam uma mistura de epinefrina e norepinefrina. Finalmente, a maioria dos nervos autonômicos também libera várias substâncias **cotransmissoras** (descritas no texto a seguir), em adição aos transmissores primários que acabamos de descrever.

Cinco aspectos-chave da função dos neurotransmissores propiciam alvos potenciais para terapia farmacológica: **síntese, armazenagem, liberação** e **término de ação** do transmissor e **efeitos do receptor**. Esses processos são discutidos em seguida.

Transmissão colinérgica

As terminações e varicosidades dos neurônios colinérgicos contêm grande número de pequenas vesículas ligadas à membrana, concentradas perto da porção sináptica da membrana celular (Figura 6-3), bem como um número menor de vesículas grandes com núcleo denso, localizadas mais longe da membrana sináptica. As vesículas grandes contêm uma alta concentração de peptídeos transmissores (Tabela 6-1), ao passo que as vesículas claras menores contêm a maior parte da acetilcolina. As vesículas são sintetizadas inicialmente no corpo celular do neurônio e carreadas à terminação por transporte axônico. Também podem ser recicladas várias vezes dentro da terminação. As vesículas são providas com **proteínas de membrana associadas a vesículas (VAMPs)**, que servem para alinhá-las a sítios de liberação na membrana interna da célula neuronal e participam no desencadeamento da liberação do transmissor. O sítio de liberação na superfície interna da membrana da terminação nervosa contém **proteínas sinaptossômicas associadas a nervos (SNAPs)**, que interagem com as VAMPs.

A acetilcolina é sintetizada no citoplasma a partir da acetil-CoA e colina por meio da ação catalítica da enzima **colina acetiltransferase (ChAT)**. A acetil-CoA é sintetizada em mitocôndrias, presentes em grande número na terminação nervosa. A colina é transportada do líquido extracelular para a terminação do neurônio por um **transportador de colina** da membrana dependente de sódio (**CHT**; Figura 6-3). Este simportador pode ser bloqueado por um grupo de fármacos de pesquisa denominados **hemicolínios**. Uma vez sintetizada, a acetilcolina é transportada do citoplasma para as vesículas por um **transportador associado a vesícula (VAT)** que é dirigido por efluxo de prótons (Figura 6-3). Esse antiportador pode ser bloqueado pelo fármaco de pesquisa **vesamicol**. A síntese de acetilcolina é um processo rápido capaz de suportar uma velocidade muito alta de liberação de transmissor. O armazenamento de acetilcolina é completado através do empacotamento de "quanta" de moléculas de acetilcolina (geralmente 1.000 a 50.000 moléculas em cada vesícula). A maior parte da acetilcolina (ACh) vesicular é ligada ao **proteoglicano vesicular (VPG)** com carga negativa.

As vesículas estão concentradas na superfície interna da terminação nervosa voltada para a sinapse, por meio da interação das assim chamadas proteínas SNARE na vesícula (um subgrupo de VAMPs chamadas de v-SNARE, especialmente a **sinaptobrevina**) e na parte de dentro da membrana celular terminal (SNAP chamadas de t-SNARE, sobretudo **sintaxina** e **SNAP-25**). A liberação fisiológica de transmissor das vesículas depende do cálcio extracelular e ocorre quando um potencial de ação atinge a terminação e desencadeia um influxo suficiente de íons de cálcio por meio de canais de cálcio do tipo N. O cálcio interage com a VAMP **sinaptotagmina** na membrana da vesícula e desencadeia a fusão desta com a membrana terminal e a abertura de um poro para dentro da sinapse. A abertura do poro e a entrada rápida de cátions resultam em liberação da acetilcolina do proteoglicano e na expulsão exocítica para dentro da fenda sináptica. A despolarização de um nervo motor somático pode liberar várias centenas de quanta

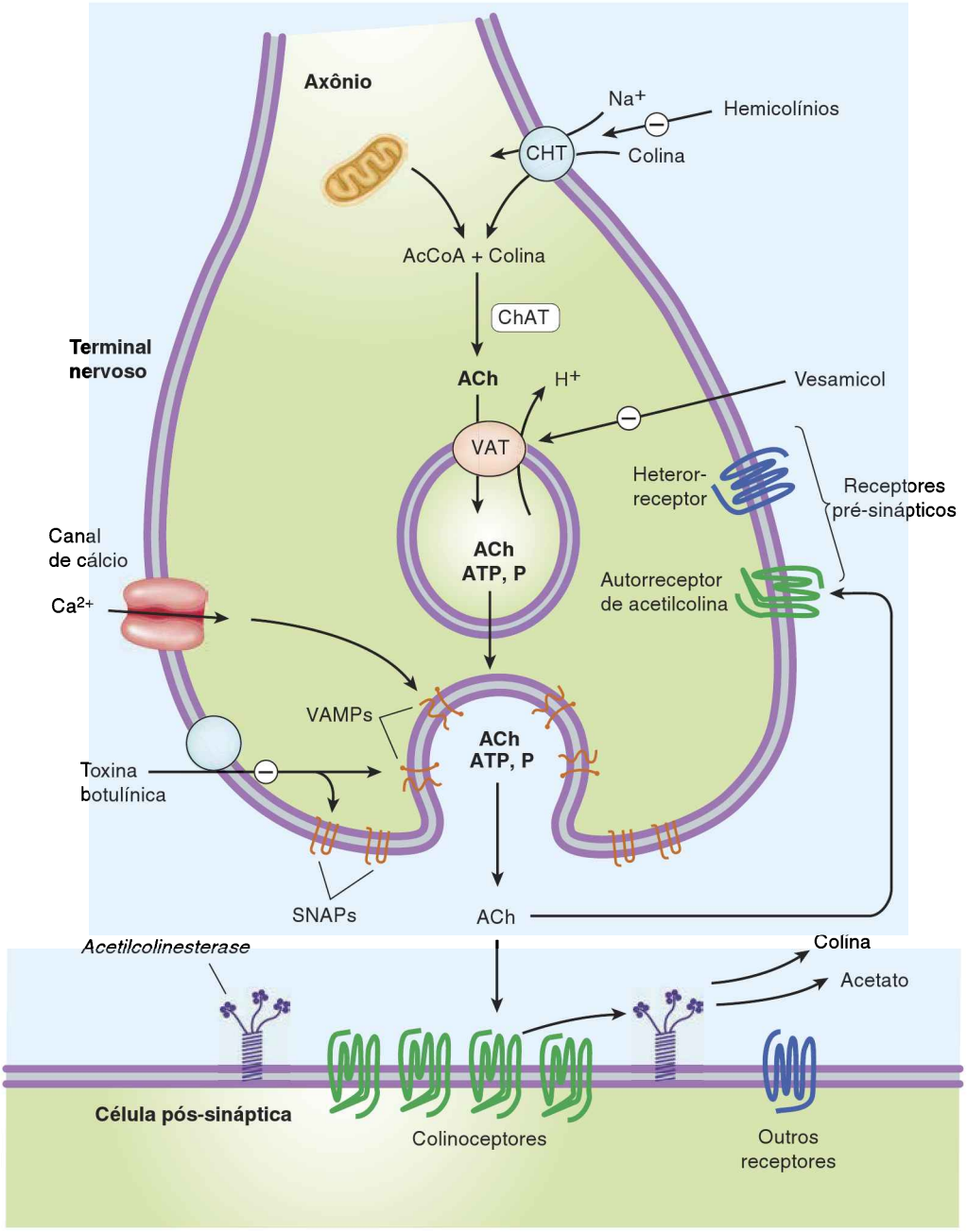


FIGURA 6-3 Ilustração esquemática de uma junção colinérgica generalizada (não está em escala). A colina é transportada para o terminal nervoso pré-sináptico por um transportador de colina dependente de sódio (CHT). Esse transportador pode ser inibido por fármacos hemicolínicos. No citoplasma, a acetilcolina é sintetizada a partir da colina e acetil-CoA (AcCoA) pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). A acetilcolina é, então, transportada para dentro da vesícula de armazenagem por um segundo transportador, o associado à vesícula (VAT), que pode ser inibido pelo vesamicol. Peptídeos (P), trifosfato de adenosina (ATP) e proteoglicano também são armazenados na vesícula. A liberação de transmissor ocorre quando canais de cálcio sensíveis a voltagem na membrana terminal são abertos, permitindo um influxo de cálcio. O aumento resultante do cálcio intracelular causa fusão de vesículas com a membrana superficial e expulsão exocítica de acetilcolina e cotransmissores para dentro da fenda juncional (ver texto). Essa etapa pode ser bloqueado pela toxina botulínica. A ação da acetilcolina é finalizada pelo metabolismo através da enzima acetilcolinesterase. Receptores na terminação nervosa pré-sináptica modulam a liberação do transmissor. SNAPs, proteínas associadas a sinaptossomos; VAMPs, proteínas de membrana associadas a vesículas.

para dentro da fenda sináptica. A despolarização de uma varicosidade ou terminação de nervo pós-ganglionar autonômico provavelmente libera menos e em uma área maior. Em adição à acetilcolina, vários cotransmissores são liberados ao mesmo tempo (Tabela 6-1). O processo de liberação de acetilcolina da vesícula é bloqueado pela **toxina botulínica** por meio da remoção enzimática de dois aminoácidos de uma ou mais das proteínas de fusão.

Depois da liberação a partir da terminação pré-sináptica, as moléculas de acetilcolina podem ligar-se a um receptor de

TABELA 6-1 Algumas das substâncias transmissoras encontradas no sistema nervoso central, sistema nervoso entérico e neurônios não adrenérgicos, não colinérgicos[1]

Substância	Papéis prováveis
Acetilcolina (ACh)	Atua como transmissor primário nos gânglios do SNA, na junção neuromuscular somática e nas terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas. Atua como transmissor excitador primário de músculos lisos e células secretoras no SNE. É também, provavelmente, o principal transmissor neurônio a neurônio ("ganglionar") no SNE
Trifosfato de adenosina (ATP)	Atua como transmissor ou cotransmissor em muitas sinapses efetoras do SNA
Peptídeo relacionado com o gene de calcitonina (CGRP)	É encontrado com a substância P em muitas fibras nervosas sensoriais cardiovasculares. Está presente em alguns neurônios secretomotores e interneurônios no SNE. É um estimulante cardíaco
Colecistocinina (CCK)	Pode atuar como cotransmissor em alguns neurônios excitadores neuromusculares no SNE
Dopamina	Atua como transmissor modulador em alguns gânglios e no SNE. É provavelmente um transmissor simpático pós-ganglionar em vasos sanguíneos renais
Encefalina e peptídeos opioides correlatos	Está presente em alguns secretomotores e interneurônios no SNE. Parece inibir a liberação de ACh e assim inibir o peristaltismo. Pode *estimular* secreção
Galanina	Está presente em neurônios secretomotores; pode desempenhar um papel em mecanismos de saciedade do apetite
GABA (ácido γ-aminobutírico)	Pode ter efeitos pré-sinápticos sobre terminais nervosos excitadores do SNE. Tem algum efeito relaxante no intestino. Provavelmente não é um transmissor principal no SNE
Peptídeo liberador de gastrina (GRP)	Atua como transmissor excitador extremamente potente de células de gastrina. Também é conhecido como bombesina de mamíferos
Neuropeptídeo Y (NPY)	É encontrado em muitos neurônios noradrenérgicos. Está presente em alguns neurônios secretomotores no SNC e pode inibir a secreção de água e eletrólitos pelo intestino. Causa vasoconstrição de longa duração. É também um cotransmissor em alguns neurônios pós-ganglionares parassimpáticos
Óxido nítrico (NO)	É um cotransmissor em junções inibidoras do SNE e outras junções neuromusculares; pode ser especialmente importante em esfíncteres. Nervos colinérgicos que inervam vasos sanguíneos parecem ativar a síntese de NO pelo endotélio vascular. O NO é sintetizado por demanda pela sintase do óxido nítrico, NOS, não armazenado; ver Capítulo 19
Norepinefrina (NE)	É o transmissor primário na maioria das terminações nervosas pós-ganglionares simpáticas
Serotonina (5-HT)	Atua como transmissor ou cotransmissor importante em junções excitadoras neurônio a neurônio no SNE
Taquicininas relacionadas com a substância P	A substância P é um transmissor de neurônio sensorial importante no SNE e em outros locais. As taquicininas parecem ser cotransmissores excitadores com ACh em junções neuromusculares do SNE. É encontrada com CGRP em neurônios sensoriais cardiovasculares. A substância P é um vasodilatador (provavelmente pela liberação de óxido nítrico)
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)	Atua como transmissor secretomotor excitador no SNE; pode ser também um cotransmissor neuromuscular inibidor no SNE. É um provável cotransmissor em muitos neurônios colinérgicos. É vasodilatador (encontrado em muitos neurônios perivasculares) e estimulante cardíaco

[1] Ver Capítulo 21 para transmissores encontrados no sistema nervoso central.

acetilcolina (**colinoceptor**) e ativá-lo. Por fim (e geralmente de forma muito rápida), toda a acetilcolina liberada se difunde dentro do alcance de uma molécula de **acetilcolinesterase** (**AChE**). A AChE parte a acetilcolina de maneira eficiente em colina e acetato, nenhum dos quais tem efeito transmissor significativo, e assim termina a ação do transmissor (Figura 6-3). A maioria das sinapses é ricamente suprida com acetilcolinesterase; por isso, a meia-vida das moléculas de acetilcolina na sinapse é muito curta (uma fração de segundo). A acetilcolinesterase também é encontrada em outros tecidos, como nas hemácias. [Outras colinesterases com uma especificidade mais baixa para acetilcolina, inclusive a butirilcolinesterase (pseudocolinesterase), são encontradas no plasma sanguíneo, no fígado, na glia e em muitos outros tecidos.]

Transmissão adrenérgica

Os neurônios adrenérgicos (Figura 6-4) transportam um aminoácido precursor (tirosina) para dentro da terminação nervosa, então sintetizam o transmissor de catecolaminas (Figura 6-5), e finalmente o armazenam nas vesículas ligadas à membrana. Na maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos, a norepinefrina é o produto final. Na medula da suprarrenal e em certas áreas do cérebro, parte da norepinefrina

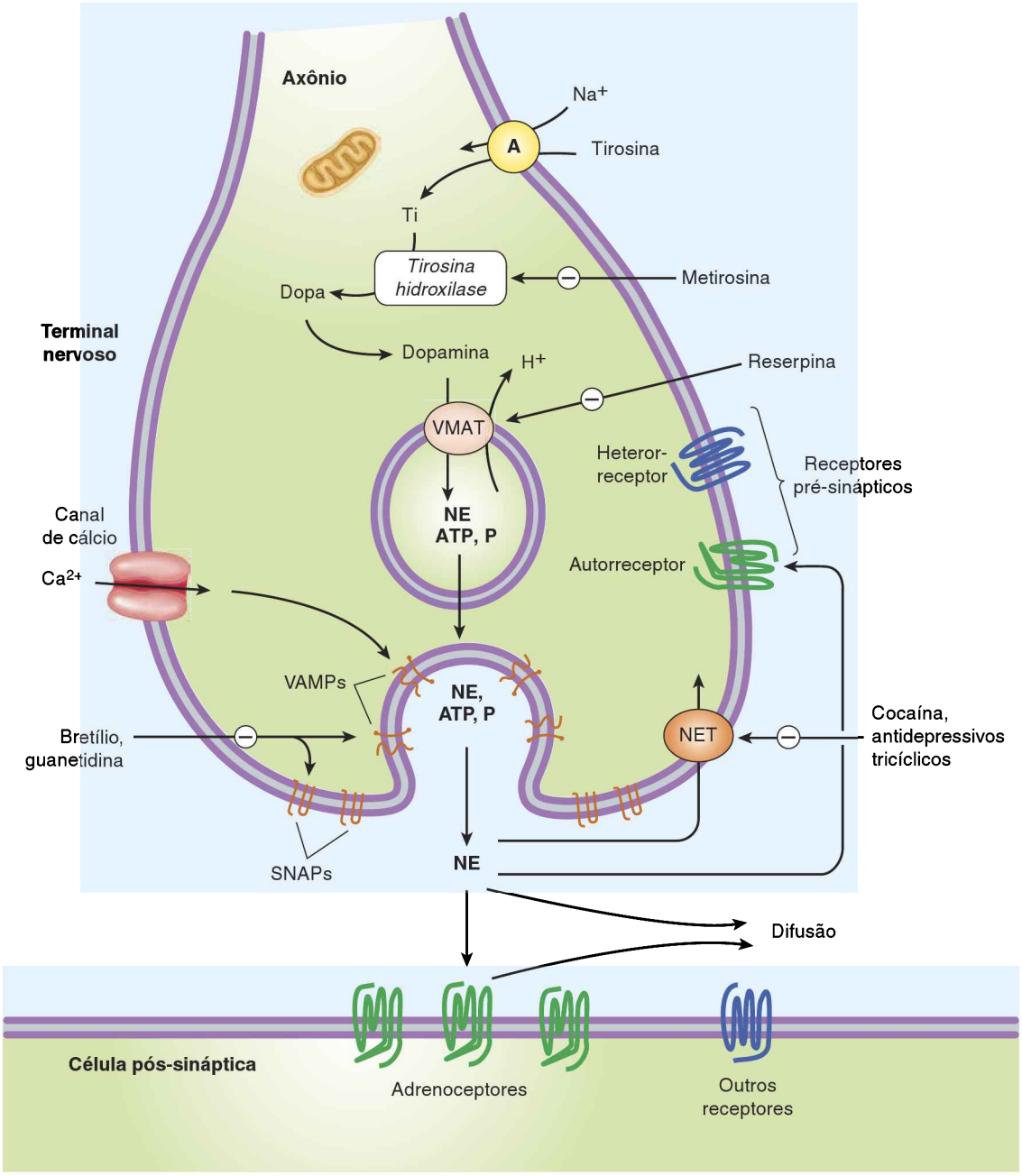


FIGURA 6-4 Diagrama esquemático de uma junção noradrenérgica generalizada (não está em escala). A tirosina é transportada para dentro da terminação ou varicosidade noradrenérgica por um transportador dependente de sódio (A). A tirosina é convertida em dopamina (ver Figura 6-5 para detalhes) e transportada para dentro da vesícula pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT), que pode ser bloqueado pela reserpina. O mesmo transportador carreia a norepinefrina (NE) e várias outras aminas para dentro desses grânulos. A dopamina é convertida em NE na vesícula pela dopamina-β-hidroxilase. A liberação fisiológica do transmissor ocorre quando um potencial de ação abre canais de cálcio sensíveis a voltagem e aumenta o cálcio intracelular. A fusão de vesículas com a membrana superficial resulta em expulsão da norepinefrina, cotransmissores e dopamina-β-hidroxilase. A liberação pode ser bloqueada por fármacos como guanetidina e bretílio. Depois da liberação, a norepinefrina se difunde para fora da fenda ou é transportada para dentro do citoplasma do terminal pelo transportador de norepinefrina (NET), que pode ser bloqueado por cocaína e antidepressivos tricíclicos, ou para dentro de células pós-juncionais ou perijuncionais. Receptores reguladores estão presentes no terminal pré-sináptico. SNAPs, proteínas associadas a sinaptossomos; VAMPs, proteínas de membrana associadas a vesícula.

é convertida adiante em epinefrina. Em neurônios dopaminérgicos, a síntese termina em dopamina. Vários processos nessas terminações nervosas são sítios potenciais de ação de fármacos. Um desses, a conversão de tirosina em dopa, é a etapa limitante de velocidade na síntese de transmissor de catecolamina. Isso pode ser inibido pelo análogo da tirosina, **metirosina**. Um antiportador de alta afinidade por catecolaminas, localizado na parede da vesícula de armazenamento (**transportador monoamina vesicular, VMAT**), pode ser inibido pelos alcaloides da **reserpina**. A reserpina causa depleção dos estoques de transmissor. Outro transportador (**transportador de norepinefrina, NET**) carreia a norepinefrina e moléculas semelhantes de

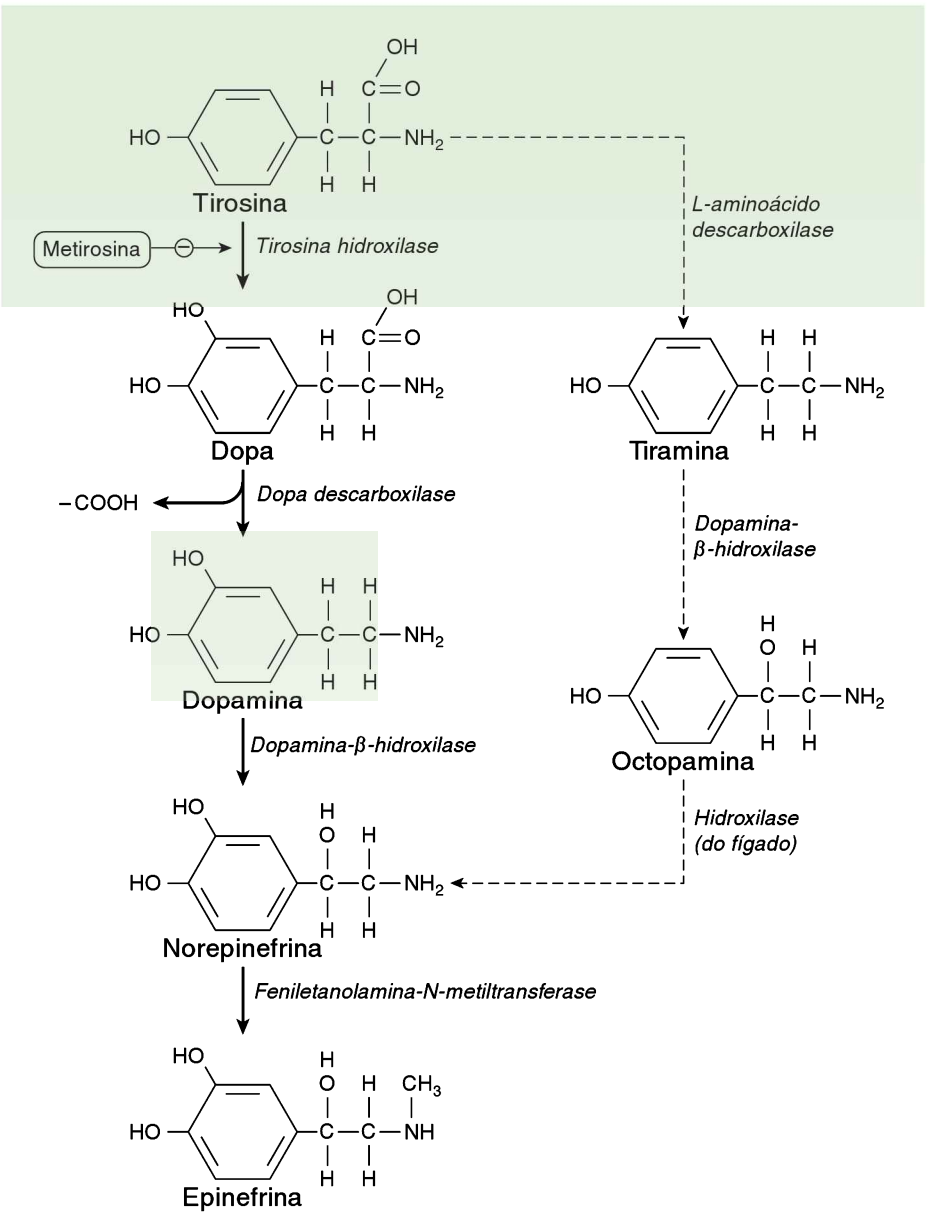


FIGURA 6-5 Biossíntese de catecolaminas. A etapa limitante de velocidade, a conversão de tirosina em dopa, pode ser inibido pela metirosina (α-metiltirosina). Não se verificou que a via alternativa mostrada pelas setas tracejadas tenha significado fisiológico em seres humanos. Contudo, a tiramina e a octopamina podem acumular-se em pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase. [Reproduzida, com permissão, de Greenspan FS, Gardner DG (editores): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.]

volta para o citoplasma celular a partir da fenda sináptica (Figura 6-4; NET). Também se chama o NET de captação 1 ou recaptação 1, o qual é parcialmente responsável pela terminação da atividade sináptica. O NET pode ser inibido pela **cocaína** e por fármacos **antidepressivos tricíclicos**, resultando em aumento da atividade transmissora na fenda sináptica (ver Quadro Transportadores de captação de neurotransmissores).

A liberação do armazenamento do transmissor vesicular a partir de terminações nervosas noradrenérgicas assemelha-se ao processo dependente de cálcio descrito previamente no caso de terminações colinérgicas. Além do transmissor primário (norepinefrina), trifosfato de adenosina (ATP), dopamina-β-hidroxilase e peptídeos cotransmissores também são liberados dentro da fenda sináptica. Simpatomiméticos de ação indireta e mistos, como, por exemplo, **tiramina**, **anfetaminas** e **efedrina**, são capazes de liberar transmissor armazenado das terminações nervosas noradrenérgicas por um processo dependente de cálcio. Esses fármacos são agonistas pobres (alguns inativos) nos adrenoceptores, mas excelentes substratos para transportadores de monoaminas. Em consequência, são captados avidamente para dentro das terminações nervosas noradrenérgicas por NET. Na terminação nervosa, são transportados por VMAT para dentro das vesículas, deslocando a norepinefrina, que é expelida em seguida para dentro do espaço sináptico pela via de transporte inversa, NET. As anfetaminas também inibem a monoaminoxidase e têm outros efeitos que resultam

Transportadores de captação de neurotransmissores

Conforme observado no Capítulo 1, várias grandes famílias de proteínas de transporte têm sido identificadas. As mais importantes dessas são as famílias de transportadores ABC [ATP, *binding cassette* (fita ligadora de ATP)] e SLC [*solute carrier* (transportador de soluto)]. Como indicado pelo nome, os transportadores ABC utilizam o ATP para transporte. As proteínas SLC são cotransportadores e, na maioria dos casos, usam o movimento do sódio para baixo de seu gradiente de concentração como fonte de energia. Em algumas circunstâncias, também transportam transmissores na direção inversa, de modo independente do sódio.

NET, SLC6A2, o transportador de norepinefrina, é um membro da família SLC, como o são transportadores semelhantes responsáveis pela recaptação de dopamina (**DAT**, SLC6A3) e 5-HT (serotonina, **SERT**, SLC6A4) para dentro dos neurônios que liberam esses transmissores. Tais proteínas de transporte são encontradas em tecidos periféricos e no SNC, onde quer que estejam localizados os neurônios que utilizam esses transmissores.

O NET é importante nas ações periféricas da cocaína e das anfetaminas. No SNC, NET e SERT são alvos importantes de várias classes de fármacos antidepressivos (ver Capítulo 30). O transmissor inibidor mais importante no SNC, o ácido γ-aminobutírico (GABA), é o substrato de pelo menos três transportadores SLC importantes: GAT1, GAT2 e GAT3. GAT1 é o alvo de um fármaco anticonvulsivante (ver Capítulo 24). Outras proteínas SLC transportam glutamato, o principal transmissor excitador do SNC.

em atividade aumentada de norepinefrina na sinapse. Sua ação não requer exocitose da vesícula.

A norepinefrina e a epinefrina podem ser metabolizadas por várias enzimas, como mostrado na Figura 6-6. Devido à alta atividade de monoaminoxidase nas mitocôndrias do terminal nervoso, há uma rotatividade significativa de norepinefrina, mesmo no terminal em repouso. Como os produtos metabólicos são excretados pela urina, uma estimativa da rotatividade de catecolaminas pode ser obtida a partir da análise laboratorial de metabólitos totais (às vezes referida como "VMA e metanefrinas") em uma amostra de urina de 24 horas. Entretanto, o metabolismo não é o mecanismo primário de término da ação da norepinefrina liberada fisiologicamente dos nervos noradrenérgicos. O término da transmissão noradrenérgica resulta de dois processos: difusão simples para fora do sítio receptor (com metabolismo eventual no plasma ou fígado) e recaptação para dentro do terminal nervoso por NET (Figura 6-4), ou para dentro da glia perissináptica ou outras células.

Cotransmissores em nervos colinérgicos e adrenérgicos

Como observado, as vesículas, de nervos tanto colinérgicos quanto adrenérgicos, contêm outras substâncias além do transmissor primário, algumas vezes nas mesmas vesículas e em outras em uma população de vesículas separadas. Algumas das substâncias identificadas até o presente estão listadas na Tabela 6-1. Muitas dessas substâncias também são transmissores *primários* nos nervos não adrenérgicos, não colinérgicos, descritos no texto seguinte. Parecem desempenhar vários papéis na função de nervos que liberam acetilcolina ou norepinefrina. Em alguns casos, elas propiciam uma ação mais rápida ou mais lenta à suplementação ou modulação dos efeitos do transmissor primário. Também participam na inibição de retroalimentação dos mesmos terminais nervosos e de terminais próximos.

RECEPTORES AUTONÔMICOS

Historicamente, análises de estrutura-atividade, com comparações cuidadosas da potência de séries de análogos autonômicos agonistas e antagonistas, levaram à definição de diferentes subtipos de receptores autonômicos, inclusive colinoceptores muscarínicos e nicotínicos, α e β-adrenoceptores e dopamina (Tabela 6-2). Em seguida, a união de ligantes rotulados com isótopo permitiu a purificação e caracterização de várias das moléculas receptoras. Atualmente, a biologia molecular provê técnicas para a descoberta e expressão de genes que codificam receptores correlatos dentro desses grupos (ver Capítulo 2).

Os subtipos primários de receptor de acetilcolina foram nominados por causa dos alcaloides originalmente usados em sua identificação: muscarina e nicotina, assim temos **receptores muscarínicos** e **nicotínicos.** No caso de receptores associados a nervos noradrenérgicos, o uso dos nomes dos agonistas (noradrenalina, fenilefrina, isoproterenol e outros) não foi praticável. Portanto, o termo **adrenoceptor** é muito usado para descrever receptores que respondem a catecolaminas, como a norepinefrina. Por analogia, o termo **colinoceptor** denota receptores (tanto muscarínicos quanto nicotínicos) que respondem à acetilcolina. Na América do Norte, os receptores foram nominados coloquialmente a partir dos nervos que em geral os inervam: **adrenérgicos** (ou noradrenérgicos) e **colinérgicos.** A classe geral dos adrenoceptores pode ser subdividida ainda em **α-adrenoceptores**, **β-adrenoceptores** e **receptores de dopamina**, com base na seletividade tanto agonista quanto antagonista e na fundamentação genômica. O desenvolvimento de fármacos bloqueadores mais seletivos tem levado à nominação de subclasses dentro desses tipos principais; por exemplo, dentro da classe dos α-adrenoceptores, os receptores α_1 e α_2 diferem em seletividade tanto agonista quanto antagonista. Exemplos específicos de tais fármacos seletivos são dados nos próximos capítulos.

NEURÔNIOS NÃO ADRENÉRGICOS, NÃO COLINÉRGICOS (NANC)

Sabe-se há muitos anos que tecidos efetores autonômicos (p. ex., intestino, vias respiratórias, bexiga) contêm fibras nervosas que não mostram as características histoquímicas das fibras colinérgicas ou adrenérgicas. Fibras NANC motoras e sensoriais estão presentes. Embora peptídeos sejam as substâncias transmissoras mais comuns encontradas nessas terminações nervosas, outras substâncias, como o óxido nítrico sintase e as purinas, também estão presentes em vários terminais nervosos (Tabela 6-1). A capsaicina, uma neurotoxina derivada de

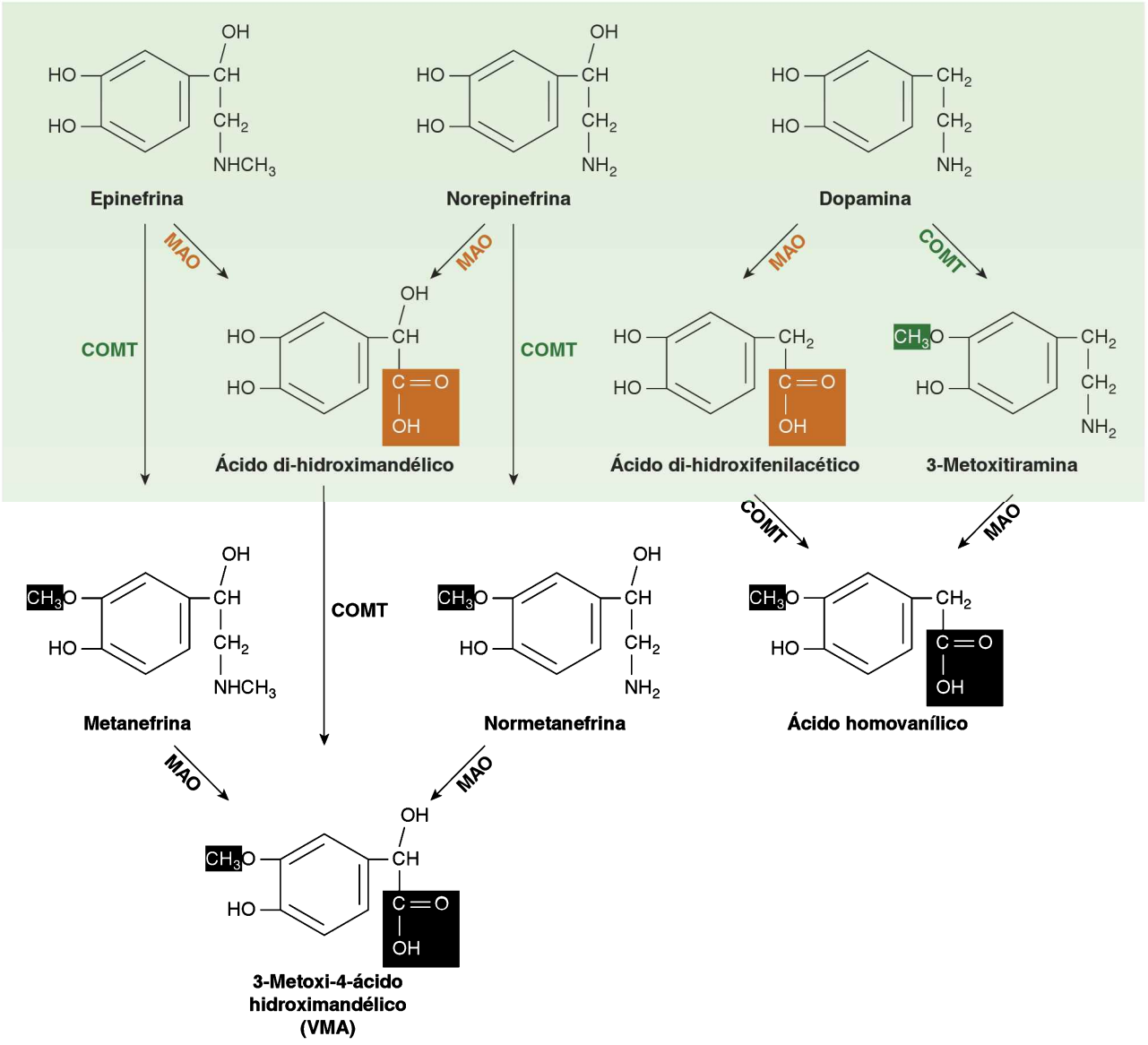


FIGURA 6-6 Metabolismo de catecolaminas por catecol-*O*-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO). [Reproduzida, com permissão, de Greenspan FS, Gardner DG (editores): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.]

pimentas dedo-de-moça, pode causar a liberação de transmissores (especialmente a substância P) de tais neurônios e, em doses altas, a destruição do neurônio.

O sistema entérico na parede intestinal (Figura 6-2) é o mais estudado entre os que contêm neurônios NANC, além de fibras colinérgicas e adrenérgicas. No intestino delgado, por exemplo, esses neurônios contêm uma ou mais das seguintes substâncias: óxido nítrico sintase (que produz óxido nítrico, NO), peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, colescitocinina, dinorfina, encefalinas, peptídeo liberador de gastrina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), neuropeptídeo Y, somatostatina, substância P e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Alguns neurônios contêm cinco transmissores diferentes.

As fibras sensoriais nos sistemas não adrenérgicos, não colinérgicos, provavelmente são mais bem designadas como fibras "sensoriais eferentes" ou "sensoriais efetoras locais", porque, quando ativadas por um influxo sensorial, são capazes de liberar peptídeos transmissores da própria terminação sensorial, de ramos de axônios locais e de colaterais que terminam nos gânglios autonômicos. Esses peptídeos são agonistas potentes em muitos tecidos efetores autonômicos.

ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL DA ATIVIDADE AUTONÔMICA

A função autonômica é integrada e regulada em muitos níveis, desde o SNC até as células efetoras. A maior parte da regulação usa retroalimentação negativa, mas vários outros mecanismos têm sido identificados. A retroalimentação negativa é de particular importância nas respostas do SNA a fármacos autonômicos.

TABELA 6-2 Principais tipos de receptores autonômicos

Nome do receptor	Localizações típicas	Resultado da conexão a ligante
Colinoceptores		
Muscarínico M_1	Neurônios do SNC, neurônios pós-ganglionares simpáticos, alguns sítios pré-sinápticos	Formação de IP_3 e DAG, cálcio intracelular aumentado
Muscarínico M_2	Miocárdio, músculos lisos, alguns sítios pré-sinápticos; neurônios do SNC	Abertura de canais de potássio, inibição da adenililciclase
Muscarínico M_3	Glândulas exócrinas, vasos (músculos lisos e endotélio); neurônios do SNC	Como M_1, conexão a ligante de receptor
Muscarínico M_4	Neurônios do SNC; possivelmente, terminações nervosas vagais	Como M_2, conexão a ligante de receptor
Muscarínico M_5	Endotélio vascular, especialmente vasos cerebrais; neurônios do SNC	Como M_1, conexão a ligante de receptor
Nicotínico N_N	Neurônios pós-ganglionares, alguns terminais colinérgicos pré-sinápticos; os receptores contêm subunidades tipo dois $\alpha 3$ e um $\beta 4$ em adição a subunidades γ e δ	Abertura de canais de Na^+, K^+, despolarização
Nicotínico N_M	Placas terminais neuromusculares de músculos esqueléticos; os receptores, contêm duas subunidades tipos $\alpha 1$ e $\beta 1$, além de subunidades γ e δ	Abertura de canais de Na^+, K^+, despolarização
Adrenoceptores		
α_1	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente de músculos lisos	Formação de IP_3 e DAG, cálcio intracelular aumentado
α_2	Terminais nervosos adrenérgicos pré-sinápticos, plaquetas, adipócitos, músculos lisos	Inibição de adenililciclase, AMPc diminuído
β_1	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente do coração, adipócitos, cérebro; terminais nervosos pré-sinápticos adrenérgicos e colinérgicos, aparelho justaglomerular dos túbulos renais, epitélio do corpo ciliar	Estimulação de adenililciclase, AMPc diminuído
β_2	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente de músculo liso e músculo cardíaco	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado. Ativa G_1 cardíaca sob algumas condições
β_3	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente adipócitos; coração	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado[1]
Receptores de dopamina		
D_1 (DA_1), D_5	Cérebro; tecidos efetores, especialmente músculos lisos do leito vascular renal	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado
D_2 (DA_2)	Cérebro; tecidos efetores, especialmente músculos lisos; terminais nervosos pré-sinápticos	Inibição de adenililciclase; condutância de potássio aumentada
D_3	Cérebro	Inibição de adenililciclase
D_4	Cérebro, sistema cardiovascular	Inibição de adenililciclase

[1] A função do receptor cardíaco β_3 é mal compreendida, mas a ativação *não* parece resultar em estimulação de frequência ou força.

Integração central

Em seu nível mais alto — mesencéfalo e bulbo raquidiano — as duas divisões do SNA e o sistema endócrino estão integrados uns aos outros, com influxo sensorial, e com informações dos centros mais elevados do SNC, inclusive o córtex cerebral. Essas interações são de tal forma, que os pesquisadores iniciais chamaram o sistema parassimpático de **trofotrópico** (i.e., levando ao crescimento), usado para "descansar e digerir", e o sistema simpático de **ergotrópico** (i.e., levando ao gasto de energia), que é ativado para "lutar ou fugir". Embora ofereçam pouca percepção dos mecanismos envolvidos, esses termos fornecem descrições simples aplicáveis a muitas das ações dos sistemas (Tabela 6-3). Por exemplo, lentificação do coração e estimulação da atividade digestiva são ações geralmente conservadoras e armazenadoras de energia do sistema parassimpático. Em contraste, a estimulação cardíaca, o aumento da glicemia e a vasoconstrição cutânea são respostas produzidas por descarga simpática adequadas ao combate ou à sobrevivência a um ataque.

Em um nível mais sutil de ações, no tronco cerebral, no bulbo raquidiano e na medula espinal, há interações cooperativas importantes entre os sistemas parassimpático e simpático. No caso de alguns órgãos, fibras sensoriais associadas ao sistema parassimpático exercem controle reflexo sobre o efluxo motor no sistema simpático. Assim, as fibras sensoriais barorreceptoras do nervo glossofaríngeo no seio carotídeo têm uma influência importante sobre o efluxo simpático do centro vasomotor. Este exemplo é descrito em maior detalhe no texto seguinte. De modo semelhante, as fibras sensoriais parassimpáticas na parede da bexiga urinária influenciam significativamente o efluxo simpático inibidor daquele órgão. Dentro do SNE, as fibras sensoriais da parede do intestino fazem sinapse com células motoras, tanto pré-ganglionares quanto pós-ganglionares, que controlam a musculatura lisa e as células secretoras intestinais (Figura 6-2).

Integração da função cardiovascular

Os reflexos autonômicos são de particular importância na compreensão de respostas cardiovasculares a fármacos autonômicos. Como indicado na Figura 6-7, a principal variá-

TABELA 6-3 Efeitos diretos da atividade *nervosa* autonômica em alguns sistemas orgânicos. Os efeitos autonômicos de *fármacos* são semelhantes, mas não idênticos (ver texto)

	Efeito de			
	Atividade simpática		Atividade parassimpática	
Órgão	***Ação*[1]**	***Receptor*[2]**	***Ação***	***Receptor*[2]**
Olho				
Músculo radial da íris	Contrai	α_1	...	...
Músculo circular da íris	...	...	Contrai	M_3
Músculo ciliar	[Relaxa]	β	Contrai	M_3
Coração				
Nodo sinoatrial	Acelera	β_1, β_2	Desacelera	M_2
Marca-passos ectópicos	Acelera	β_1, β_2	...	...
Contratilidade	Aumenta	β_1, β_2	Diminui (átrios)	M_2
Vasos sanguíneos				
Pele, vasos esplâncnicos	Contrai	α	...	...
Vasos dos músculos esqueléticos	Relaxa	β_2	...	...
	[Contrai]	α	...	...
	Relaxa[3]	M_3	...	...
Endotélio de vasos no coração, cérebro, vísceras	...	...	Sintetiza e libera EDRF[4]	M_3, M_5[5]
Músculo liso bronquiolar	Relaxa	β_2	Contrai	M_3
Trato gastrintestinal				
Músculos lisos				
Paredes	Relaxa	α_2, [6]β_2	Contrai	M_3
Esfíncteres	Contrai	α_1	Relaxa	M_3
Secreção	...	...	Aumenta	M_3
Músculo liso geniturinário				
Parede da bexiga	Relaxa	β_2	Contrai	M_3
Esfíncter	Contrai	α_1	Relaxa	M_3
Útero, grávida	Relaxa	β_2	...	...
	Contrai	α	Contrai	M_3
Pênis, vesículas seminais	Ejaculação	α	Ereção	M
Pele				
Músculo liso pilomotor	Contrai	α	...	...
Glândulas sudoríparas			...	...
Écrinas	Aumenta	M	...	...
Apócrinas (estresse)	Aumenta	α	...	...
Funções metabólicas				
Fígado	Gliconeogênese	β_2, α	...	...
Fígado	Glicogenólise	β_2, α	...	...
Células adiposas	Lipólise	β_3	...	...
Rim	Liberação de renina	β_1	...	...

[1] As ações menos importantes são mostradas entre colchetes.

[2] Tipo de receptor específico: α, alfa; β, beta; M, muscarínico.

[3] Os músculos lisos vasculares em músculos esqueléticos têm fibras dilatadoras colinérgicas simpáticas.

[4] O endotélio da maioria dos vasos sanguíneos libera EDRF (fator relaxante derivado do endotélio), que causa vasodilatação acentuada, em resposta a estímulos muscarínicos. As fibras parassimpáticas inervam receptores muscarínicos nos vasos das vísceras e cérebro, e as fibras colinérgicas simpáticas inervam vasos sanguíneos nos músculos esqueléticos. Os receptores muscarínicos nos outros vasos da circulação periférica não são inervados e respondem somente a agonistas muscarínicos circulantes.

[5] Os vasos sanguíneos cerebrais se dilatam em resposta à ativação de receptor M_5.

[6] Provavelmente por meio de inibição pré-sináptica da atividade parassimpática.

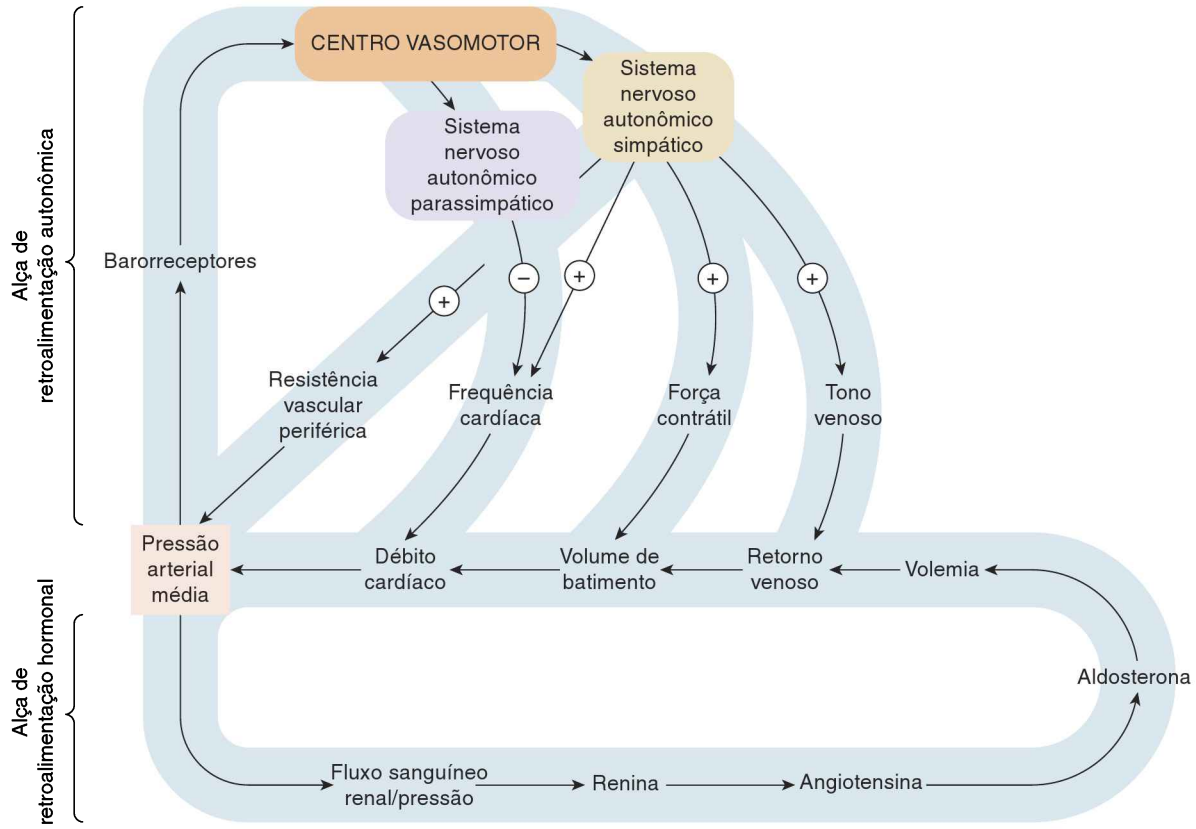


FIGURA 6-7 Controle autonômico e hormonal da função cardiovascular. Duas alças de retroalimentação estão presentes: a do sistema nervoso autonômico e a hormonal. O sistema nervoso simpático influencia diretamente quatro variáveis importantes: a resistência vascular periférica, a frequência cardíaca, a força e o tônus venoso. Ele também modula diretamente a produção de renina (não mostrado). O sistema nervoso parassimpático influencia diretamente a frequência cardíaca. Além de seu papel em estimular a secreção de aldosterona, a angiotensina II aumenta diretamente a resistência vascular periférica e facilita os efeitos simpáticos (não mostrado). O efeito líquido de retroalimentação de cada alça compensa alterações na pressão sanguínea arterial. Assim, a diminuição da pressão sanguínea por perda de sangue evocaria um aumento do efluxo simpático e liberação de renina. Inversamente, a elevação da pressão pela administração de um fármaco vasoconstritor causaria efluxo simpático reduzido, liberação de renina reduzida e efluxo parassimpático (vagal) aumentado.

vel controlada na função cardiovascular é a **pressão arterial média**. Alterações em qualquer variável que contribua para a pressão arterial média (p. ex., um aumento induzido por fármaco da resistência vascular periférica) evocam respostas **homeostáticas** secundárias potentes que tendem a compensar a mudança provocada diretamente. A resposta homeostática pode ser suficiente para reduzir a mudança na pressão arterial média e reverter os efeitos do fármaco sobre a frequência cardíaca. Uma infusão lenta de epinefrina propicia um exemplo útil. Esse agente produz efeitos diretos sobre a musculatura tanto vascular quanto cardíaca. Trata-se de um vasoconstritor poderoso, que, ao aumentar a resistência vascular periférica, eleva a pressão arterial média. Na ausência de controle reflexo — em um paciente com transplante cardíaco, por exemplo — o efeito do fármaco sobre o coração também é estimulante; isto é, aumenta a frequência cardíaca e a força contrátil. Entretanto, em um indivíduo com reflexos intactos, a resposta de retroalimentação negativa à pressão arterial média aumentada causa diminuição do efluxo simpático para o coração e um aumento potente da descarga parassimpática (nervo vago) no marca-passo cardíaco. Essa resposta é mediada pelo aumento de descargas pelos nervos barorreceptores do seio carotídeo e arco aórtico. A atividade aumentada dos barorreceptores causa as mudanças mencionadas no efluxo simpático central e vagal. Em consequência, o efeito *líquido* de doses pressoras ordinárias de norepinefrina em um indivíduo normal é produzir o aumento da pressão arterial média e a *lentificação* consistente da frequência cardíaca. Bradicardia, a resposta compensadora reflexa provocada por esse agente, é o *oposto exato* da ação direta do fármaco; entretanto, é completamente previsível se a integração da função cardiovascular pelo SNA for compreendida.

Regulação pré-sináptica

O princípio do controle de retroalimentação negativa também é encontrado ao nível pré-sináptico da função autonômica. Tem se mostrado que existem mecanismos pré-sinápticos importantes de controle inibidor da retroalimentação na maioria das terminações nervosas. Um mecanismo bem documentado envolve o receptor α_2 localizado nos terminais nervosos noradrenérgicos. Esse receptor é ativado pela norepinefrina e moléculas similares; a ativação diminui a liberação adicional de norepinefrina dessas terminações nervosas (Tabela 6-4). O mecanismo desse efeito mediado por proteína G envolve a inibição da corrente de cálcio para dentro, que causa fusão vesicular e liberação de transmissor. Inversamente, um receptor

TABELA 6-4 Efeitos autorreceptores, heterorreceptores e moduladores sobre terminais nervosos em sinapses periféricas[1]

Transmissor/modulador	Tipo de receptor	Terminais de neurônios onde foram encontrados
Efeitos inibidores		
Acetilcolina	M_2, M_1	Adrenérgicos, sistema nervoso entérico
Norepinefrina	α_2	Adrenérgicos
Dopamina	D_2; menor evidência para D_1	Adrenérgicos
Serotonina (5-HT)	5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3	Colinérgicos pré-ganglionares
ATP e adenosina	P_2 (ATP); P_1 (adenosina)	Autonômicos adrenérgicos e neurônios colinérgicos do SNE
Histamina	H_3, possivelmente H_2	Tipo H_3 identificado em neurônios adrenérgicos e serotonérgicos do SNC
Encefalina	Delta (também mu, kapa)	Adrenérgicos, colinérgicos do SNE
Neuropeptídeo Y	Y_1, Y_2 (NPY)	Adrenérgicos, alguns colinérgicos
Prostaglandina E_1, E_2	EP_3	Adrenérgicos
Efeitos excitatórios		
Epinefrina	β_2	Adrenérgicos, colinérgicos motores somáticos
Acetilcolina	N_M	Colinérgicos motores somáticos
Angiotensina II	AT_1	Adrenérgicos

[1] Trata-se de uma lista provisória. O número de transmissores e localizações sem dúvida aumentará com pesquisas adicionais.

β pré-sináptico parece facilitar a liberação de norepinefrina de alguns neurônios adrenérgicos. Receptores pré-sinápticos que respondem à substância transmissora primária liberada pela terminação nervosa são chamados de **autorreceptores.** Os autorreceptores geralmente são inibitórios, mas, além dos receptores β excitatórios sobre fibras noradrenérgicas, muitas fibras colinérgicas, especialmente fibras motoras somáticas, têm autorreceptores nicotínicos excitatórios.

O controle da liberação de transmissor não está limitado à modulação pelo próprio transmissor. Os terminais nervosos também carreiam receptores reguladores que respondem a várias outras substâncias. Tais **heterorreceptores** podem ser ativados por substâncias liberadas de outros terminais nervosos que fazem sinapse com a terminação do nervo. Por exemplo, algumas fibras vagais no miocárdio fazem sinapse com terminais nervosos noradrenérgicos simpáticos e inibem a liberação de norepinefrina. Alternativamente, os ligantes desses receptores podem se difundir para os receptores do sangue ou de tecidos próximos. Alguns dos transmissores e receptores identificados até o presente estão listados na Tabela 6-4. A regulação pré-sináptica por uma variedade de produtos químicos endógenos provavelmente ocorre em todas as fibras nervosas.

Regulação pós-sináptica

A regulação pós-sináptica pode ser considerada a partir de duas perspectivas: modulação por atividade prévia no receptor primário (que pode regular para cima ou para baixo o número de receptores ou dessensibilizar receptores; ver Capítulo 2) e modulação por outros eventos simultâneos.

O primeiro mecanismo tem sido bem documentado em vários sistemas receptor-efetor. Sabe-se que regulação para cima e para baixo ocorre em resposta à ativação diminuída ou aumentada, respectivamente, dos receptores. Uma forma extrema de regulação para cima ocorre após a desnervação de alguns tecidos, resultando em **supersensibilidade por desnervação** do tecido a ativadores daquele tipo de receptor. No músculo esquelético, por exemplo, os receptores nicotínicos estão restritos às regiões de placa terminal subjacentes a terminações de nervos motores somáticos. A desnervação cirúrgica resulta em proliferação acentuada de colinoceptores nicotínicos por todas as partes da fibra, inclusive áreas antes não associadas a quaisquer junções nervosas motoras. Supersensibilidade farmacológica relacionada com supersensibilidade de desnervação ocorre em tecidos efetores autonômicos depois da administração de fármacos que defletam os estoques de transmissores e previnem a ativação dos receptores pós-sinápticos por um período de tempo suficiente. Por exemplo, a administração prolongada de grandes doses de reserpina, um exaustor de norepinefrina, pode causar sensibilidade aumentada das células efetoras dos músculos lisos e cardíacos servidos pelas fibras simpáticas exauridas.

O segundo mecanismo envolve a modulação do evento primário transmissor-receptor por eventos evocados pelo mesmo ou por outros transmissores atuando sobre receptores pós-sinápticos diferentes. A transmissão ganglionar é um bom exemplo desse fenômeno (Figura 6-8). As células pós-ganglionares são ativadas (despolarizadas) como resultado da junção de um ligante apropriado a um receptor neuronal nicotínico (N_N) de acetilcolina. O **potencial pós-sináptico excitatórios (EPSP)** rápido resultante evoca um potencial de ação propagado se o limiar for alcançado. Esse evento é seguido, com frequência, por um pós-potencial hiperpolarizante pequeno e de desenvolvimento lento, mas de duração mais longa — **potencial pós-sináptico inibidor (IPSP)** lento. Essa hiperpolarização envolve a abertura de canais de potássio por colinoceptores M_2. O IPSP é seguido por um potencial pós-sináptico excitador lento, pequeno, causado por fechamento de canais de potássio ligados a colinoceptores M_1. Finalmente, um EPSP tardio, muito lento, pode ser evocado por peptídeos liberados de outras fibras. Esses potenciais lentos servem para modular a capacidade de

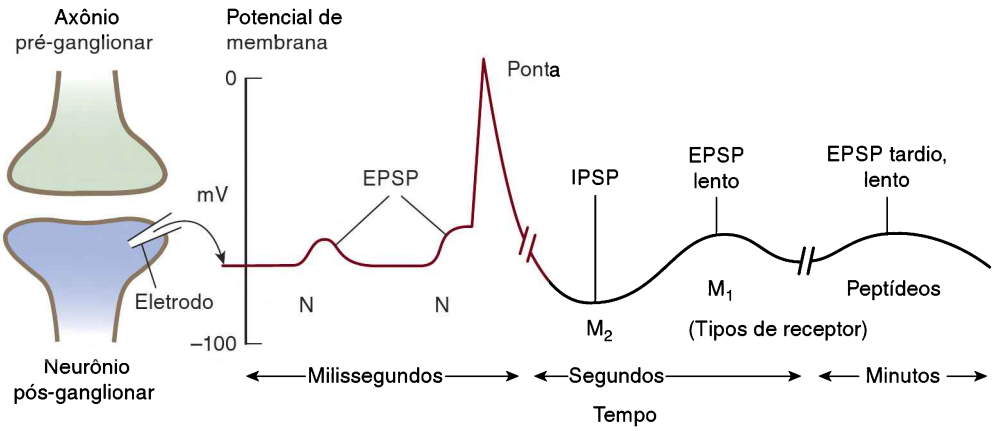


FIGURA 6-8 Potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios (EPSP e IPSP) em uma célula ganglionar autonômica. O neurônio pós-ganglionar mostrado à esquerda com um eletrodo de registro poderia sofrer as mudanças de potencial de membrana mostradas esquematicamente no registro. A mudança começa com duas respostas de EPSP à ativação de receptor nicotínico (N), a primeira não alcançando o limiar. A segunda, de EPSP supralimiar, evoca um potencial de ação, seguido por um IPSP, provavelmente evocado por ativação de receptor M_2 (com a possível participação da ativação de receptor de dopamina). O IPSP, por sua vez, é seguido por um EPSP mais lento, dependente de M_1, e este, às vezes, por um potencial pós-sináptico excitador ainda mais lento, induzido por peptídeo.

resposta da célula pós-sináptica à atividade nervosa pré-sináptica excitatória primária subsequente. (Ver Capítulo 21 para exemplos adicionais.)

MODIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

Como a transmissão envolve mecanismos diferentes em segmentos distintos do SNA, alguns fármacos produzem efeitos altamente específicos, enquanto outros são bem menos seletivos em suas ações. Um resumo das etapas na transmissão de impulsos, do SNC para as células efetoras autonômicas, é apresentado na Tabela 6-5. Por um lado, os fármacos que bloqueiam a propagação de potencial de ação (anestésicos locais e algumas toxinas naturais) são muito não seletivos em sua ação, pois agem sobre um processo comum a todos os neurônios. Por outro, os fármacos que atuam sobre os processos bioquímicos envolvidos na síntese e armazenagem de transmissores são mais seletivos, visto que a bioquímica de cada transmissor difere, por exemplo, a síntese de norepinefrina difere bastante da síntese de acetilcolina. A ativação ou o bloqueio de receptores de células efetoras oferece flexibilidade máxima e seletividade do efeito possível com os fármacos disponíveis: os adrenoceptores são facilmente distinguidos dos colinoceptores. Além disso, subgrupos de receptores individuais com

Farmacologia do olho

O olho é um bom exemplo de um órgão com múltiplas funções autonômicas, controladas por vários receptores autonômicos. Como mostrado na Figura 6-9, a câmara anterior é o sítio de vários tecidos efetores autonômicos. Esses tecidos incluem três músculos (músculos dilatador e constritor da pupila, na íris, e músculo ciliar) e o epitélio secretor do corpo ciliar.

A atividade nervosa parassimpática e colinomimética muscarínica medeia a contração do músculo constritor pupilar circular e do músculo ciliar. A contração do músculo constritor pupilar causa miose, uma redução do tamanho da pupila. A miose geralmente está presente em pacientes expostos a doses sistêmicas grandes, ou tópicas pequenas, de colinomiméticos, em especial inibidores da colinesterase organofosforados. A contração do músculo ciliar causa acomodação do foco para visão de perto. Chama-se de *ciclospasmo* a contração acentuada do músculo ciliar, comum na intoxicação por inibidor da colinesterase. A contração do músculo ciliar também coloca tensão sobre a rede trabecular, abrindo seus poros e facilitando a drenagem do humor aquoso para o canal de Schlem. O aumento da drenagem reduz a pressão intraocular, resultado muito útil em pacientes com glaucoma. Todos esses efeitos são prevenidos ou revertidos por fármacos bloqueadores muscarínicos, como a atropina.

A contração das fibras orientadas radialmente do músculo dilatador da pupila na íris é mediada por α-adrenoceptores, o que resulta em midríase. Isso ocorre durante a descarga simpática e quando fármacos α-agonistas, como a fenilefrina, são colocados no saco conjuntival. A secreção de humor aquoso no epitélio ciliar é facilitada por β-adrenoceptores. O bloqueio desses receptores (com fármacos β-bloqueadores) reduz a atividade secretora e a pressão intraocular, constituindo outra terapia para o glaucoma.

TABELA 6-5 Etapas na transmissão autonômica: efeitos de fármacos

Processo afetado	Exemplo de fármaco	Sítio	Ação
Propagação de potencial de ação	Anestésicos locais, tetrodotoxina,[1] saxitoxina[2]	Axônios nervosos	Bloqueiam canais de sódio com portão de voltagem; bloqueiam condução
Síntese do transmissor	Hemicolínios	Terminais nervosos colinérgicos: membrana	Bloqueiam a captação de colina e tornam mais lenta a síntese
	α-Metiltirosina (metirosina)	Terminais nervosos adrenérgicos e medula suprarrenal: citoplasma	Inibe a tirosina hidroxilase e bloqueia a síntese de catecolaminas
Armazenagem do transmissor	Vesamicol	Terminais colinérgicos: VAT em vesículas	Previne a armazenagem, defleta
	Reserpina	Terminais adrenérgicos: VMAT em vesículas	Previne a armazenagem, defleta
Liberação do transmissor	Muitos[3]	Receptores da membrana do terminal nervoso	Modulam a liberação
	ω-Conotoxina GVIA[4]	Canais de cálcio do terminal nervoso	Reduz a liberação de transmissor
	Toxina botulínica	Vesículas colinérgicas	Impede a liberação
	α-Latrotoxina[5]	Vesículas colinérgicas e adrenérgicas	Causa liberação explosiva do transmissor
	Tiramina, anfetamina	Terminais nervosos adrenérgicos	Promovem liberação do transmissor
Recaptação do transmissor após liberação	Cocaína, antidepressivos tricíclicos	Terminais nervosos adrenérgicos, NET	Inibem a captação; aumentam efeito do transmissor sobre receptores pós-sinápticos
Ativação ou bloqueio do receptor	Norepinefrina	Receptores em junções adrenérgicas	Liga α-receptores; causa contração
	Fentolamina	Receptores em junções adrenérgicas	Liga α-receptores, previne ativação
	Isoproterenol	Receptores em junções adrenérgicas	Liga β-receptores; ativa adenililciclase
	Propranolol	Receptores em junções adrenérgicas	Liga β-receptores; previne ativação
	Nicotina	Receptores em junções colinérgicas nicotínicas (gânglios autonômicos, placas terminais neuromusculares)	Liga receptores nicotínicos: abre canal iônico na membrana pós-sináptica
	Tubocurarina	Placas terminais neuromusculares	Previne ativação
	Betanecol	Receptores, células efetoras parassimpáticas (músculo liso, glândulas)	Liga e ativa receptores muscarínicos
	Atropina	Receptores, células efetoras parassimpáticas	Liga receptores muscarínicos; previne ativação
Inativação enzimática do transmissor	Neostigmina	Sinapses colinérgicas (acetilcolinesterase)	Inibe a enzima; prolonga e intensifica a ação do transmissor
	Tranilcipromina	Terminais nervosos adrenérgicos (monoaminaoxidase)	Inibe a enzima; aumenta o *pool* de transmissores armazenados

[1] Toxina de peixes capazes de inflar o corpo (baiacu, etc.) e do tritão da Califórnia.

[2] Toxina de *Gonyaulax* (microrganismo da maré vermelha).

[3] Norepinefrina, dopamina, acetilcolina, angiotensina II, várias prostaglandinas, etc.

[4] Toxina de caracóis marinhos do gênero *Conus*.

[5] Veneno da aranha viúva negra.

VAT, transportador associado a vesícula; VMAT, transportador de monoamina vesicular; NET, transportador de norepinefrina.

frequência são ativados ou bloqueados de modo seletivo, dentro de cada tipo principal. Alguns exemplos estão em "Farmacologia do olho". Seletividade ainda maior pode ser atingida no futuro pelo uso de fármacos que têm como alvo processos receptores pós-tradicionais (p. ex., receptores para segundos mensageiros).

Os próximos quatro capítulos fornecem mais exemplos dessa diversidade útil de processos de controle autonômico.

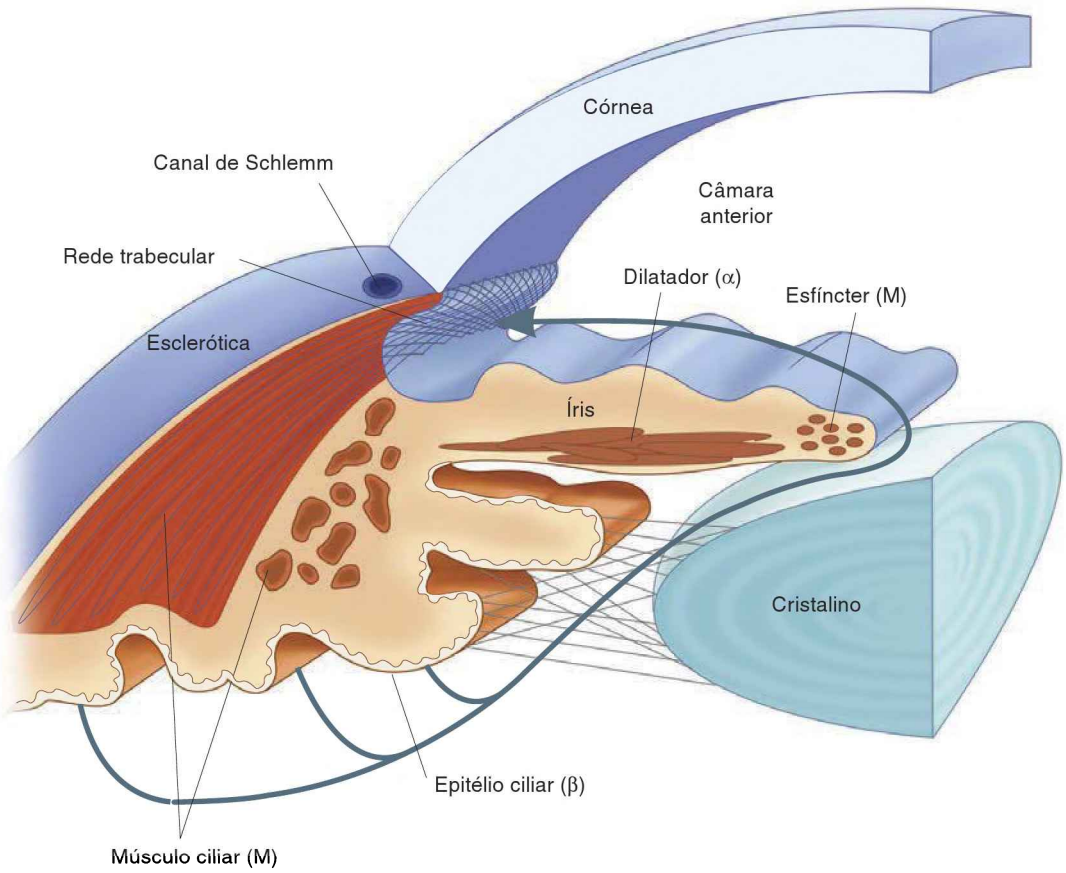


FIGURA 6-9 Estruturas da câmara anterior do olho. Os tecidos com funções autonômicas significativas e os receptores do SNA associados são mostrados neste diagrama esquemático. O humor aquoso é secretado pelo epitélio do corpo ciliar, flui para o espaço na frente da íris, flui pela rede trabecular e sai pelo canal de Schlemm (*seta*). O bloqueio dos β-adrenoceptores associados ao epitélio ciliar causa diminuição da secreção do aquoso. Vasos sanguíneos (não mostrados) da esclerótica também estão sob controle autonômico e influenciam a drenagem de humor aquoso.

REFERÊNCIAS

Andersson K-E, Wein AJ: Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004;56:581.

Bengel FM et al.: Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. Circulation 2002;106:831.

Birdsall NJM: Class A GPCR heterodimers: Evidence from binding studies. Trends Pharmacol Sci 2010;31:499.

Boehm S, Kubista H: Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. Pharmacol Rev 2002;54:43.

Broten TP et al.: Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. Am J Physiol 1992;262:H1579.

Burnstock G: Non-synaptic transmission at autonomic neuroeffector junctions. Neurochem Int 2008;52:14.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesthesia 2009;103:108.

Freeman R: Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 2008;358:615.

Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1984;24:175.

Galligan JJ: Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil 2002;14:611.

Gershon MD, Tack J: The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 2007;132:397.

Goldstein DS et al.: Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 2002;137:753.

Johnston GR, Webster NR: Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. Br J Anaesthesiol 2009;102:453.

Kirstein SL, Insel PA: Autonomic nervous system pharmacogenomics: A progress report. Pharmacol Rev 2004;56:31.

Langer SZ: Presynaptic receptors regulating transmitter release. Neurochem Int 2008;52:26.

Mikoshiba K: IP3 receptor/Ca^{2+} channel: From discovery to new signaling concepts. J Neurochem 2007;102:1426.

Shibasaki M, Crandall CG: Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. Front Biosci (Schol Ed) 2011;2:685.

Symposium: Gastrointestinal Reviews. Curr Opin Pharmacol 2007;7:555.

Tobin G, Giglio D, Lundgren O: Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. J Physiol Pharmacol 2009;60:3.

Toda N, Herman AG: Gastrointestinal function regulation by nitrergic efferent nerves. Pharmacol Rev 2005;57:315.

Vernino S, Hopkins S, Wang Z: Autonomic ganglia, acetylcholine antibodies, and autoimmune gangliopathy. Auton Neurosci 2009;146:3.

Verrier RL, Tan A: Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. Heart Rhythm 2009;6 (Suppl 11):S68.

Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST: ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:439.

Whittaker VP: Some currently neglected aspects of cholinergic function. J Mol Neurosci 2010;40:7

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A prometazina tem potente atividade bloqueadora de α-adrenoceptores, em adição a seu efeito sedativo, ansiolítico. Em consequência, a resposta autonômica normal à alteração postural (vasoconstrição simpática ao se levantar) foi perdida temporariamente pelo paciente deste caso. Ocorreram hipotensão ortostática acentuada e síncope, com recuperação transitória ao se deitar. A frequência cardíaca aumentou quando os barorreceptores detectaram a queda da pressão sanguínea, porque a prometazina bloqueia os receptores α (dominantes nos vasos), mas não os receptores β (dominantes no coração).

Fármacos ativadores de colinoceptores e inibidores de colinesterase

CAPÍTULO 7

Achilles J. Pappano, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

No meio da tarde, um companheiro de trabalho leva JM, de 43 anos de idade, a uma emergência, porque este encontra-se incapaz de continuar suas atividades na colheita de hortaliças. JM está trôpego e caminha apoiado pelo colega. JM tem dificuldade de falar e de deglutir, sua visão está turva, e seus olhos estão cheios de lágrimas. Seu companheiro de trabalho informa que JM estava trabalhando em um campo que foi aspergido no início da manhã com um material com cheiro de enxofre. Cerca de 3 horas depois de começar seu trabalho, JM queixou-se de aperto no peito, que tornou difícil sua respiração, e pediu ajuda antes de ficar desorientado.

Qual seria o procedimento adequado para avaliar e tratar JM? O que deveria ser feito quanto a seu colega?

Os estimulantes de receptores da acetilcolina e inibidores da colinesterase compõem um grupo grande de fármacos que mimetizam a acetilcolina (agentes colinomiméticos) (Figura 7-1). Os estimulantes colinoceptores são classificados farmacologicamente por seu espectro de ação, conforme o tipo de receptor ativado — muscarínico ou nicotínico. Os colinomiméticos também são classificados por seu mecanismo de ação, porque alguns se ligam diretamente a (e ativam) colinoceptores, ao passo que outros agem indiretamente por inibição da hidrólise de acetilcolina endógena.

ESPECTRO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Os estudos iniciais do sistema nervoso parassimpático mostraram que o alcaloide **muscarina** simulava os efeitos da descarga nervosa parassimpática; isto é, os efeitos eram **parassimpatomiméticos**. A aplicação de muscarina a gânglios e a tecidos efetores autonômicos (músculo liso, coração, glândulas exócrinas) mostrou que a ação parassimpatomimética do alcaloide ocorria por meio de uma atuação sobre receptores nas células efetoras, não naquelas dos gânglios. Os efeitos da própria acetilcolina e de outros fármacos colinomiméticos sobre as junções neuroefetoras autonômicas são chamados de *efeitos parassimpatomiméticos*, e são mediados por **receptores muscarínicos**. Em contraste, baixas concentrações do alcaloide **nicotina** estimulavam gânglios autonômicos e junções neuromusculares de músculos esqueléticos, mas não células efetoras autonômicas. Os receptores ganglionares e de músculos esqueléticos foram, por isso, chamados de nicotínicos. Quando a acetilcolina foi identificada mais tarde como o transmissor fisiológico, de receptores tanto muscarínicos quanto **nicotínicos**, ambos os receptores foram reconhecidos como subtipos de colinoceptores.

Os colinoceptores são membros ou da família ligada à proteína G (muscarínicos) ou da de canal iônico (nicotínicos), com base em seus mecanismos de sinalização transmembrana. Os receptores muscarínicos contêm sete domínios transmembrana cuja terceira alça citoplasmática é acoplada a proteínas G que funcionam como transdutores (ver Figura 2-11). Esses receptores regulam a produção de segundos mensageiros intracelulares e modulam certos canais iônicos por meio de suas proteínas G. A seletividade de agonista é determinada pelos subtipos de receptores muscarínicos e proteínas G presentes em uma dada célula (Tabela 7-1). Quando expressos em células, os receptores muscarínicos formam dímeros ou oligômeros que, se acredita, funcionam no movimento de receptores entre o retículo endoplasmático e a membrana plasmática. É concebível que ligantes de agonistas ou de antagonistas pudessem sinalizar pela troca da razão de receptores monoméricos para oligoméricos. Os receptores muscarínicos estão localizados nas membranas plasmáticas de células no sistema nervoso central, em órgãos inervados por nervos parassimpáticos, bem como em alguns tecidos que não são inervados por esses nervos, como, por exemplo, células endoteliais (Tabela 7-1) e naqueles tecidos inervados por nervos colinérgicos simpáticos pós-ganglionares.

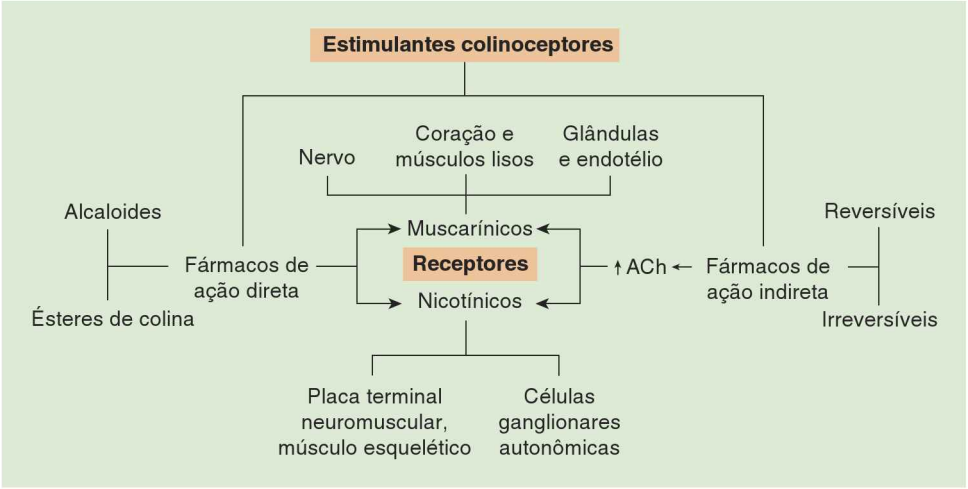


FIGURA 7-1 Grupos principais de fármacos ativadores de colinoceptores, receptores e tecidos-alvo. ACh, acetilcolina.

Os receptores nicotínicos são parte de um polipeptídeo transmembrana cujas subunidades formam canais iônicos seletivos de cátions (ver Figura 2-9). Esses receptores estão localizados nas membranas plasmáticas de células pós-ganglionares em todos os gânglios autonômicos, de músculos inervados por fibras motoras somáticas e de alguns neurônios do sistema nervoso central (ver Figura 6-1).

Em dose suficiente, estimulantes de colinoceptores não seletivos podem produzir alterações muito difusas e acentuadas na função de sistemas orgânicos, porque a acetilcolina tem múltiplos sítios de ação, onde inicia efeitos excitadores e inibidores. Felizmente, estão disponíveis fármacos com algum grau de seletividade, de modo que com frequência efeitos desejados podem ser obtidos, enquanto se evita ou minimiza efeitos colaterais.

A seletividade de ação baseia-se em vários fatores. Alguns fármacos estimulam ou receptores muscarínicos, ou nicotínicos, seletivamente. Alguns agentes estimulam preferencialmente receptores nicotínicos em junções neuromusculares e têm efeito menor sobre receptores nicotínicos nos gânglios. A seletividade orgânica também pode ser obtida pelo uso de vias de administração apropriadas ("seletividade farmacocinética"). Por exemplo, estimulantes muscarínicos são administrados topicamente sobre a superfície do olho para modificarem a função ocular, enquanto minimizam os efeitos sistêmicos.

TABELA 7-1 Subtipos e características de colinoceptores

Tipo de receptor	Outros nomes	Localização	Aspectos estruturais	Mecanismo pós-receptor
M_1		Nervos	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
M_2	M_2 cardíaco	Coração, nervos, músculo liso	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de AMPc, ativação de canais de K^+
M_3		Glândulas, músculo liso, endotélio	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
M_4		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de AMPc
M_5		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
N_M	Tipo muscular, receptor de placa terminal	Junção neuromuscular do músculo esquelético	Pentâmero[1] $[(\alpha1)_2\beta1\delta\gamma)]$	Despolarização de canal de íon Na^+, K^+
N_N	Tipo neuronal, receptor ganglionar	SNC, corpo da célula pós-ganglionar, dendritos	Pentâmero[1] com subunidades α e β apenas, p. ex., $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (SNC) ou $\alpha3\alpha5(\beta2)_3$ (gânglios)	Despolarização de canal de íon Na^+, K^+

[1] Estrutura pentâmera no órgão elétrico de *Torpedo* (peixe-elétrico) e músculo fetal de mamíferos têm duas subunidades α1 e uma subunidade de cada de β1, δ e γ. A estequiometria é indicada por subscritos, como, por exemplo, $[(\alpha1)_2\beta1\ \delta\ \gamma)]$. No músculo de adulto, a subunidade γ é substituída por uma subunidade ε. Há 12 receptores nicotínicos neuronais com 9 subunidades α (α2-α10) e 3 subunidades (β2-β4). A composição de subunidades varia entre os diferentes tecidos dos mamíferos.

DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

Dados de Millar NS: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Soc Trans 2003;31:869.

MODO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Os agentes colinomiméticos de ação direta ligam-se a receptores muscarínicos ou nicotínicos e os ativam (Figura 7-1). Os agentes de ação indireta produzem seus efeitos primários por inibição da acetilcolinesterase, que faz a hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético (ver Figura 6-3). Ao inibir a acetilcolinesterase, os fármacos de ação indireta aumentam a concentração de acetilcolina endógena em fendas sinápticas e junções neuroefetoras. O excesso de acetilcolina, por sua vez, estimula os colinoceptores a evocar respostas aumentadas. Esses fármacos agem primariamente onde a acetilcolina é liberada fisiologicamente e, assim, são *amplificadores* da acetilcolina endógena.

Alguns inibidores da colinesterase também inibem a butirilcolinesterase (pseudocolinesterase). Entretanto, a inibição da butirilcolinesterase tem um papel pouco relevante na ação de fármacos colinomiméticos de ação indireta, porque essa enzima não é importante na terminação fisiológica da ação da acetilcolina sináptica. Alguns inibidores quaternários da colinesterase também têm uma ação direta modesta, como a neostigmina, que ativa colinoceptores nicotínicos neuromusculares diretamente, além de bloquear a colinesterase.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ESTIMULANTES DE AÇÃO DIRETA DE COLINOCEPTORES

Os fármacos colinomiméticos de ação direta são divididos com base na estrutura química em ésteres de colina (inclusive acetilcolina) e alcaloides (tais como muscarina e nicotina). Muitos desses fármacos têm efeitos sobre ambos os receptores; a acetilcolina é típica. Poucos deles são bastante seletivos quanto ao receptor muscarínico ou nicotínico. Entretanto, nenhum desses fármacos clinicamente úteis é seletivo quanto a subtipos de receptor em qualquer das duas classes.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

Quatro ésteres de colina importantes têm sido muito estudados, como mostrado na Figura 7-2. Seu grupo amônio quaternário com carga permanente os torna relativamente insolúveis em lipídeos. Têm sido identificados muitos fármacos colinomiméticos, naturais e sintéticos, que não são ésteres da colina; uns poucos desses são mostrados na Figura 7-3. O receptor muscarínico é muito estereosseletivo: o *(S)*-betanecol é quase 1.000 vezes mais potente do que o *(R)*-betanecol.

B. Absorção, distribuição e metabolismo

Os ésteres de colina são pouco absorvidos e mal distribuídos no sistema nervoso central, porque são hidrofílicos. Embora todos sejam hidrolisados no trato gastrintestinal (e menos ativos pela via oral), diferem bastante em sua suscetibilidade à hidrólise por colinesterase. A acetilcolina é hidrolisada com bastante rapidez (ver Capítulo 6); grandes quantidades devem ser infundidas por via intravenosa para se obter concentrações suficientes à produção de efeitos detectáveis. Uma grande injeção intravenosa em bolo tem um efeito curto, geralmente 5 a 20 segundos, ao passo que injeções intramusculares e subcutâneas produzem apenas efeitos locais. A metacolina é mais resistente à hidrólise, e os ésteres de ácido carbâmico, carbacol e betanecol, são ainda mais resistentes à hidrólise pela colinesterase e têm durações de ação correspondentemente mais longas. O grupo β-metila (metacolina, betanecol) reduz a potência desses fármacos em receptores nicotínicos (Tabela 7-2).

Os alcaloides colinomiméticos naturais terciários (pilocarpina, nicotina, lobelina; Figura 7-3) são bem absorvidos na maioria dos sítios de administração. A nicotina, um líquido, é lipossolúvel o suficiente para sua absorção pela pele. A muscarina, uma amina quaternária, é menos absorvida no trato gastrintestinal do que as aminas terciárias, porém, não obstante, é tóxica quando ingerida — por exemplo, em certos cogumelos — e penetra até mesmo no cérebro. A lobelina é um derivado vegetal semelhante à nicotina. Essas aminas são excretadas sobretudo pelos rins. A acidificação da urina acelera a depuração das aminas terciárias (ver Capítulo 1).

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A ativação do sistema nervoso parassimpático modifica a função orgânica por dois mecanismos principais. No primeiro, a

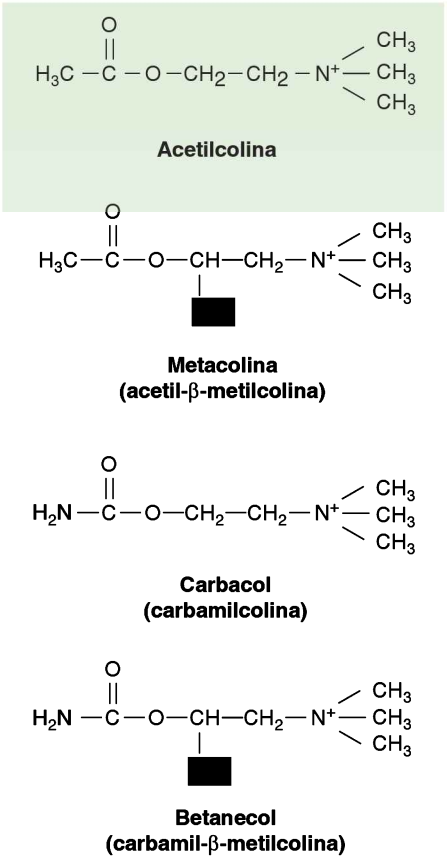


FIGURA 7-2 Estruturas moleculares de quatro ésteres de colina. Acetilcolina e metacolina são ésteres de ácido acético da colina e β-metilcolina, respectivamente. Carbacol e betanecol são ésteres do ácido carbâmico dos mesmos alcoóis.

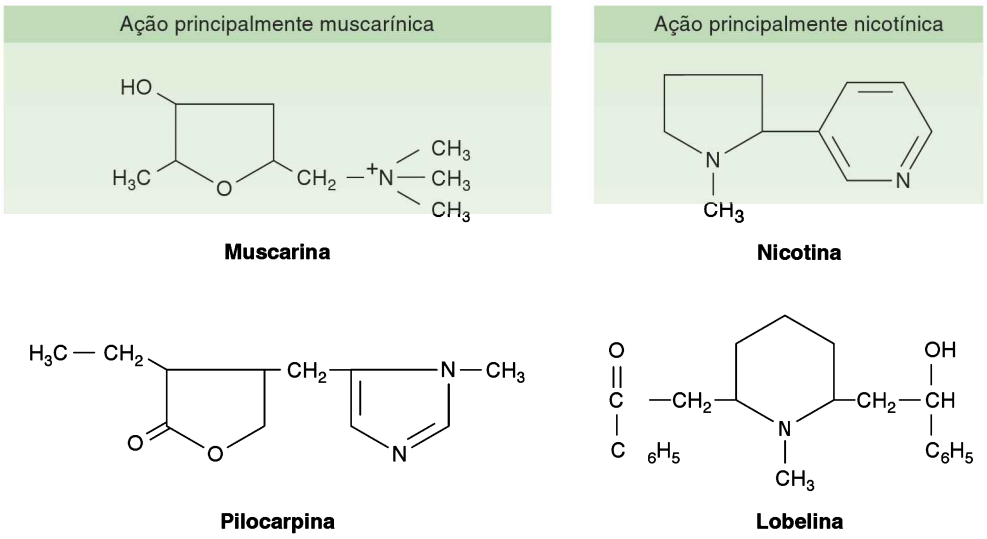


FIGURA 7-3 Estruturas de alguns alcaloides colinomiméticos.

acetilcolina liberada dos nervos parassimpáticos ativa receptores muscarínicos em células efetoras para alterar a função orgânica diretamente. No segundo, a acetilcolina liberada de nervos parassimpáticos interage com receptores muscarínicos em terminais nervosos a fim de inibir a liberação de seu neurotransmissor. Por esse mecanismo, a liberação de acetilcolina e agonistas muscarínicos circulantes altera indiretamente a função orgânica, modulando os efeitos dos sistemas nervosos parassimpático e simpático e, talvez, dos sistemas não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC).

Como indicado no Capítulo 6, subtipos de receptor muscarínico têm sido caracterizados por estudos de ligação e clonados. Vários eventos celulares ocorrem quando receptores muscarínicos são ativados, um ou mais dos quais podem servir como segundos mensageiros para ativação muscarínica. Todos os receptores muscarínicos parecem do tipo acoplado à proteína G (ver Capítulo 2 e Tabela 7-1). A ligação de agonista muscarínico ativa a cascata de trifosfato de inositol (IP_3), diacilglicerol (DAG). Algumas evidências implicam DAG na abertura de canais de cálcio de músculo liso; o IP_3 libera cálcio dos retículos endoplasmático e sarcoplasmático. Os agonistas muscarínicos também aumentam as concentrações celulares de GMPc. A ativação de receptores muscarínicos aumenta, igualmente, o fluxo de potássio através das membranas celulares cardíacas (Figura 7-4A) e o diminui nas células ganglionares e de músculos lisos. Esse efeito é mediado pela ligação de uma subunidade βγ de proteína G ativada diretamente ao canal. Por fim, a ativação de receptores muscarínicos em alguns tecidos (p. ex., coração, intestino) inibe a atividade de adenililciclase. Além disso, agonistas muscarínicos atenuam a ativação de adenililciclase e modulam o aumento de níveis de AMPc induzido por hormônios, como as catecolaminas. Esses efeitos muscarínicos sobre a geração de AMPc reduzem a resposta fisiológica do órgão a hormônios estimuladores.

O mecanismo da ativação de receptor nicotínico tem sido estudado em grande detalhe, obtendo vantagem de três fatores: (1) o receptor está presente em concentração muito alta nas membranas dos órgãos elétricos do peixe elétrico; (2) a α-bungarotoxina, um componente de certos venenos de cobras, liga-se com firmeza aos receptores e é rotulada de imediato como um marcador de procedimentos de isolamento; (3) a ativação do receptor resulta em alterações elétricas e iônicas facilmente mensuráveis nas células envolvidas. O receptor nicotínico em tecidos musculares é um pentâmero de quatro tipos de subunidades de glicoproteína (um monômero ocorre duas vezes), com peso molecular total de cerca de 250.000 (Figura 7-4B). O receptor nicotínico neuronal consiste somente em subunidades α e β (Tabela 7-1). Cada subunidade tem quatro segmentos transmembrana. O receptor nicotínico tem dois sítios de ligação de agonistas nas interfaces formadas pelas duas subunidades α e duas subunidades adjacentes (β, γ ou ε). A ligação de agonista aos sítios receptores causa uma alteração de conformação na proteína (abertura de canal) que permite que íons de sódio e potássio se difundam rapidamente para baixo de seus gradientes de concentração (íons de cálcio também podem transportar carga através do canal iônico do receptor nicotínico). A ligação de uma molécula de agonista a um dos dois sítios receptores aumenta apenas modestamente a probabilidade de abertura de canal; a ligação simultânea de agonista a ambos os sítios receptores aumenta bastante a probabilidade de abertura.

TABELA 7-2 Propriedades de ésteres de colina

Éster de colina	Suscetibilidade à colinesterase	Ação muscarínica	Ação nicotínica
Cloreto de acetilcolina	++++	+++	+++
Cloreto de metacolina	+	++++	Nenhuma
Cloreto de carbacol	Irrisória	++	+++
Cloreto de betanecol	Irrisória	++	Nenhuma

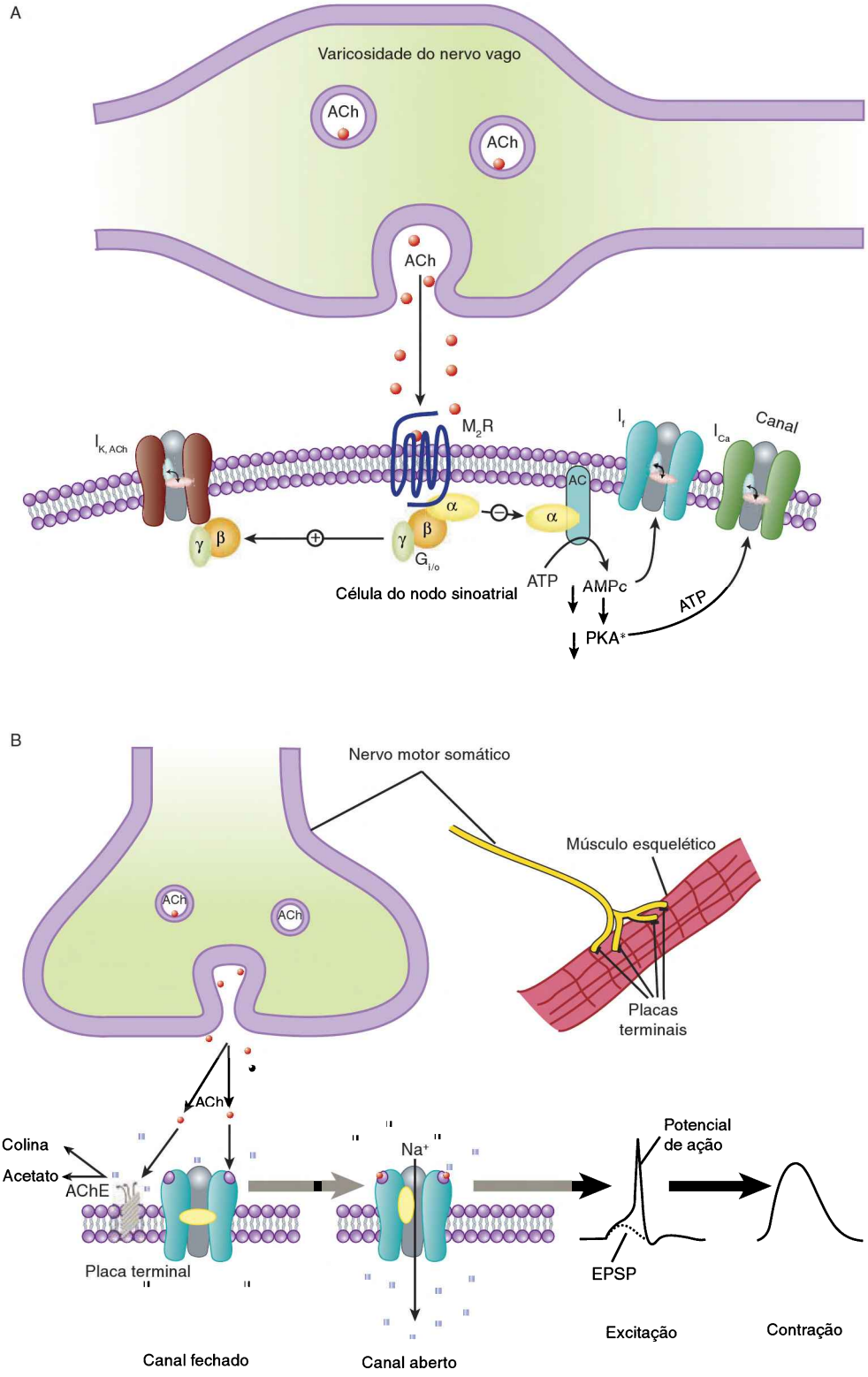


FIGURA 7-4 Sinalização muscarínica e nicotínica. **A**: Transmissão muscarínica ao nodo sinoatrial no coração. A acetilcolina (ACh) liberada de uma varicosidade de um axônio colinérgico pós-ganglionar interage com um receptor muscarínico (M_2R) ligado via $G_{i/o}$ à abertura de canal de K^+, que causa hiperpolarização, e à inibição da síntese de AMPc. A redução de AMPc causa abertura dependente de voltagem de canais marca-passo (I_f) para desvio de potenciais mais negativos, e reduz a fosforilação e a disponibilidade de canais de Ca^{2+} tipo L (I_{Ca}). **B**: Transmissão nicotínica na junção neuromuscular esquelética. A ACh liberada do terminal nervoso motor interage com subunidades do receptor nicotínico pentâmero para abri-lo, possibilitando que o influxo de Na^+ produza um potencial pós-sináptico excitador (EPSP). O EPSP despolariza a membrana muscular, gerando um potencial de ação e desencadeando a contração. A acetilcolinesterase (AChE) na matriz extracelular hidrolisa ACh.

A ativação de receptor nicotínico causa despolarização da célula nervosa ou da membrana da placa terminal neuromuscular. No músculo esquelético, a despolarização inicia um potencial de ação que se propaga através da membrana muscular e causa contração (Figura 7-4B).

A ocupação prolongada do receptor nicotínico por agonista abole a resposta efetora; isto é, o neurônio pós-ganglionar deixa de disparar (efeito ganglionar), e a célula muscular esquelética relaxa (efeito de placa terminal neuromuscular). Além disso, a presença contínua do agonista nicotínico impede a recuperação elétrica da membrana pós-juncional. Assim, um estado de "bloqueio despolarizante" ocorre de início durante a ocupação persistente do receptor pelo agonista. A ocupação contínua pelo agonista está associada ao retorno da voltagem da membrana ao nível de repouso. O receptor se torna dessensibilizado ao agonista, e este estado é refratário à reversão por outros agonistas. Como descrito no Capítulo 27, esse efeito pode ser explorado para produzir paralisia muscular.

B. Efeitos em sistemas orgânicos

A maioria dos efeitos diretos sobre sistemas orgânicos dos estimulantes colinoceptores muscarínicos é facilmente prevista a partir do conhecimento dos efeitos da estimulação de nervos parassimpáticos. Os efeitos de um agente típico, como a acetilcolina, estão listados na Tabela 7-3. Os efeitos de agonistas nicotínicos assemelham-se de modo previsível pelo conhecimento da fisiologia dos gânglios autonômicos e da placa terminal motora do músculo esquelético.

1. Olho — Agonistas muscarínicos instilados no saco conjuntival causam contração do esfíncter muscular liso da íris (resultando em miose) e do músculo ciliar (resultando em acomodação). Em consequência, a íris é puxada para fora do ângulo da câmara anterior, e a rede trabecular na base do músculo ciliar é aberta. Ambos os efeitos facilitam o efluxo de humor aquoso para o canal de Schlemm, que drena a câmara anterior.

2. Sistema cardiovascular — Os efeitos cardiovasculares primários dos agonistas muscarínicos são a redução da resistência vascular periférica e alterações na frequência cardíaca. Os efeitos diretos listados na Tabela 7-3 são modificados por reflexos homeostáticos importantes, conforme descrito no Capítulo 6 e ilustrado na Figura 6-7. Infusões intravenosas de doses minimamente efetivas de acetilcolina em seres humanos (p. ex., 20 a 50 mcg/min) causam vasodilatação, resultando em redução da pressão sanguínea, inúmeras vezes acompanhada por aumento reflexo da frequência cardíaca. Doses maiores de acetilcolina produzem bradicardia e diminuem a velocidade de condução do nodo atrioventricular, além de hipotensão.

As ações cardíacas diretas de estimulantes muscarínicos incluem as seguintes: (1) aumento de uma corrente de potássio ($I_{K(ACh)}$) nas células dos nodos sinoatrial e atrioventricular, nas células de Purkinje e nas células musculares atriais e ventriculares; (2) diminuição da corrente lenta de cálcio para dentro (I_{Ca}) nas células do coração; (3) redução da corrente ativada por hiperpolarização (I_f) que é subjacente à despolarização diastólica (Figura 7-4A). Todas essas ações são mediadas por receptores M_2 e contribuem para a lentificação da frequência do marca-passo. Os efeitos (1) e (2) causam hiperpolarização, reduzem a duração do potencial de ação e diminuem a contratilidade de células atriais e ventriculares. Previsivelmente, o nocaute de receptores M_2 elimina os efeitos bradicárdicos da estimulação vagal e cronotrópico negativo do carbacol sobre a frequência sinoatrial.

A lentificação direta da frequência sinoatrial e da condução atrioventricular produzida por agonistas muscarínicos com frequência é oposta por descarga simpática reflexa, provocada pela diminuição da pressão sanguínea (ver Figura 6-7). A interação simpático-parassimpático resultante é complexa, porque a modulação muscarínica de influências do simpático ocorre por inibição da liberação de norepinefrina e por efeitos celulares pós-juncionais. Receptores muscarínicos presentes em terminais nervosos parassimpáticos pós-ganglionares permitem que a acetilcolina liberada pelos neurônios iniba sua própria secreção. Os receptores muscarínicos neuronais não precisam ser do mesmo subtipo encontrado nas células efetoras. Portanto, o efeito líquido sobre a frequência cardíaca depende das

TABELA 7-3 Efeitos estimulantes dos colinoceptores de ação direta*

Órgão	Resposta
Olho	
Esfíncter muscular da íris	Contração (miose)
Músculo ciliar	Contração para visão para perto
Coração	
Nodo sinoatrial	Diminuição da frequência (cronotropismo negativo)
Átrios	Diminuição da força contrátil (inotropismo negativo). Diminuição do período refratário
Nodo atrioventricular	Diminuição da velocidade de condução (dromotropismo negativo). Aumento do período refratário
Ventrículos	Pequena diminuição da força contrátil
Vasos sanguíneos	
Artérias, veias	Dilatação (via EDRF). Constrição (efeito direto de dose alta)
Pulmão	
Músculos brônquicos	Contração (broncoconstrição)
Glândulas brônquicas	Estimulação
Trato gastrintestinal	
Motilidade	Aumento
Esfíncteres	Relaxamento
Secreção	Estimulação
Bexiga urinária	
Detrusor	Contração
Trígono e esfíncter	Relaxamento
Glândulas	
Sudoríparas, salivares, lacrimais, nasofaringianas	Secreção

EDRF, fator relaxante derivado do endotélio.

* Somente os efeitos diretos estão indicados; as respostas homeostáticas a essas ações diretas podem ser importantes (ver texto).

concentrações locais do agonista no coração e nos vasos, e do nível da capacidade de responsividade reflexa.

A inervação parassimpática dos ventrículos é bem menos extensa do que a dos átrios; a ativação de receptores muscarínicos ventriculares causa muito menos efeito fisiológico do que o visto nos átrios. Entretanto, os efeitos de agonistas muscarínicos sobre a função ventricular são evidentes durante a estimulação nervosa simpática, por causa da modulação muscarínica de efeitos simpáticos ("antagonismo acentuado").

No organismo intacto, a injeção intravascular de agonistas muscarínicos produz vasodilatação acentuada. Contudo, estudos iniciais de vasos sanguíneos isolados mostravam, com frequência, uma resposta contrátil a esses agentes. Sabe-se que a vasodilatação induzida por acetilcolina surge a partir da ativação de receptores M_3 e requer a presença de endotélio intacto (Figura 7-5). Os agonistas muscarínicos liberam fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), identificado como óxido nítrico (NO), a partir de células endoteliais. O NO se difunde aos músculos lisos vasculares adjacentes, onde ativa a guanililciclase e aumenta a GMPc, resultando em relaxamento (ver Figura 12-2). Vasos isolados preparados com o endotélio preservado reproduzem consistentemente a vasodilatação vista no organismo intacto. O efeito relaxante da acetilcolina foi máximo em 3×10^{-7} M (Figura 7-5). Esse efeito foi eliminado na ausência de endotélio, e a acetilcolina, em concentrações maiores do que 10^{-7} M, então causou contração. Isso resulta de um efeito direto da acetilcolina sobre a musculatura lisa vascular, no qual a ativação de receptores M_3 estimula a produção de IP_3 e libera cálcio intracelular.

Os nervos parassimpáticos podem regular o tônus arteriolar em leitos vasculares de órgãos viscerais torácicos e abdominais. A acetilcolina liberada de nervos parassimpáticos pós-ganglionares relaxa a musculatura lisa arteriolar coronariana por meio da via NO/GMPc em seres humanos, como já descrito. A lesão endotelial, como ocorre na aterosclerose, elimina esta ação, e a acetilcolina então é capaz de contrair os músculos lisos arteriais e produzir vasoconstrição. A estimulação de nervos parassimpáticos também causa vasodilatação de vasos sanguíneos cerebrais; entretanto, o efeito tende a aparecer como resultado de liberação de NO ou de neurônios NANC (nitrérgicos), ou como um cotransmissor de nervos colinérgicos. As contribuições relativas de neurônios colinérgicos e NANC aos efeitos vasculares da estimulação de nervos parassimpáticos não são conhecidas na maioria das vísceras. O músculo esquelético recebe nervos vasodilatadores colinérgicos simpáticos, mas o ponto de vista de que a acetilcolina causa vasodilatação nesse leito vascular não tem sido verificado experimentalmente. O NO, em vez da acetilcolina, pode ser liberado por esses neurônios. Contudo, esse leito vascular responde a ésteres de colina exógenos, por causa da presença de receptores M_3 em células endoteliais e de músculos lisos.

Os efeitos cardiovasculares de todos os ésteres de colina são similares aos da acetilcolina — a diferença principal é sua potência e duração de ação. Por causa da resistência da metacolina, carbacol e betanecol à acetilcolinesterase, doses mais baixas administradas por via intravenosa são suficientes para a produção de efeitos semelhantes aos da acetilcolina, e a duração de ação desses ésteres sintéticos de colina é mais longa. Os efeitos cardiovasculares da maioria dos alcaloides naturais colinomiméticos e dos análogos sintéticos são também, de modo geral, similares aos da acetilcolina.

A pilocarpina é uma exceção interessante a essa declaração. Se administrada por via intravenosa (um exercício experimental), pode produzir hipertensão depois de uma breve resposta hipotensiva inicial. O efeito hipertensivo de duração mais longa pode ser rastreado à descarga simpática ganglionar causada pela ativação de receptores M_1 de membrana celular pós-ganglionar, que fecha canais de K^+ e provoca potenciais pós-sinápticos excitadores (despolarizantes) lentos. Este efeito, como o efeito hipotensivo, pode ser bloqueado pela atropina, um fármaco antimuscarínico.

3. Sistema respiratório — Estimulantes muscarínicos contraem os músculos lisos da árvore brônquica. Além disso, as glândulas da mucosa traqueobrônquica são estimuladas para secretar. Essa combinação de efeitos pode causar sintomas ocasionais, sobretudo em indivíduos com asma. A broncoconstrição causada por agonistas muscarínicos é eliminada em animais nocaute nos quais o receptor M_3 tenha sofrido mutação.

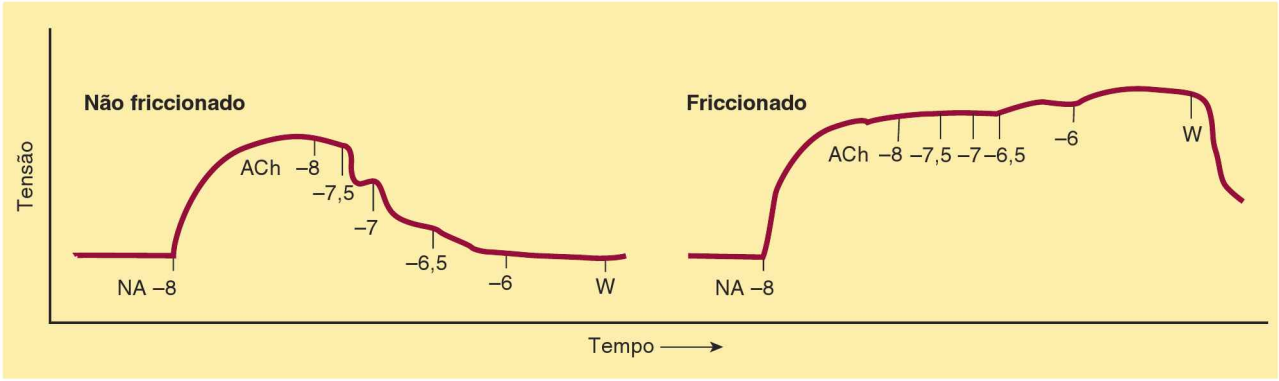


FIGURA 7-5 A ativação de receptores muscarínicos da célula endotelial pela acetilcolina (ACh) libera fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico), que causa relaxamento de músculos lisos pré-contraídos por norepinefrina, 10^{-8} M. A remoção do endotélio por fricção elimina o efeito relaxante e revela a contração causada por ação direta da ACh sobre os músculos lisos vasculares. [NA, norepinefrina (noradrenalina). Os números indicam a concentração log aplicada ao tempo indicado.] (Modificada e reproduzida com permissão de Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288:373.)

4. Trato gastrintestinal — A administração de agonistas muscarínicos, como na estimulação do sistema nervoso parassimpático, aumenta a atividade secretora e a motora do intestino. As glândulas salivares e gástricas são bastante estimuladas; o pâncreas e as glândulas do intestino delgado são menos estimulados. A atividade peristáltica é aumentada por todo o intestino, e a maioria dos esfincteres é relaxada. O estímulo de contração neste sistema orgânico envolve a despolarização da membrana celular dos músculos lisos e o aumento do influxo de cálcio. Os agonistas muscarínicos não causam contração do íleo em camundongos mutantes com falta de receptores M_2 e M_3. O receptor M_3 é necessário para a ativação direta da contração de músculos lisos, ao passo que o receptor M_2 reduz a formação de AMPc e o relaxamento causado por fármacos simpatomiméticos.

5. Trato geniturinário — Os agonistas muscarínicos estimulam o músculo detrusor e relaxam o trígono e os músculos esfincterianos da bexiga, assim promovendo a micção. A função dos receptores M_2 e M_3 na bexiga parece ser a mesma da musculatura lisa intestinal. O útero humano não é muito sensível a agonistas muscarínicos.

6. Miscelânea de glândulas secretoras — Os agonistas muscarínicos estimulam a secreção de glândulas termorreguladoras sudoríparas, lacrimais e nasofaringianas.

7. Sistema nervoso central — O sistema nervoso central contém receptores muscarínicos nicotínicos, sendo o cérebro relativamente mais rico em sítios muscarínicos, e a medula espinal, em sítios nicotínicos. Os papéis fisiológicos desses receptores são abordados no Capítulo 21.

Todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos têm sido detectados no sistema nervoso central. Os papeis de M_1 a M_3 têm sido analisados por meio de experimentos em camundongos nocaute. O subtipo M_1 é ricamente expresso em áreas do cérebro envolvidas na cognição. O nocaute de receptores M_1 foi associado a prejuízo da plasticidade neuronal no prosencéfalo, e a pilocarpina não induziu convulsões em camundongos mutantes M_1. Não havia efeitos no sistema nervoso central do agonista muscarínico sintético oxotremorina (tremores, hipotermia e antinocicepção) em camundongos com mutações homozigóticas de receptores M_2. Animais sem receptores M_3, especialmente aqueles do hipotálamo, têm apetite reduzido e massa de gordura corporal diminuída.

Apesar da proporção menor de receptores nicotínicos em relação aos muscarínicos, a nicotina e a lobelina (Figura 7-3) têm efeitos importantes sobre o tronco cerebral e córtex. A ativação de receptores nicotínicos ocorre em relação aos pré-sinápticos e pós-sinápticos. Os receptores nicotínicos pré-sinápticos permitem que acetilcolina e nicotina regulem a liberação de vários neurotransmissores (glutamato, serotonina, GABA, dopamina e norepinefrina). A acetilcolina regula a liberação de norepinefrina por meio de receptores nicotínicos $\alpha3\beta4$ no hipocampo e inibe a liberação de acetilcolina por neurônios no hipocampo e córtex. O oligômero $\alpha4\beta2$ é o receptor nicotínico mais abundante no cérebro. A exposição crônica à nicotina tem um duplo efeito nos receptores nicotínicos: ativação (despolarização) seguida por dessensibilização. O primeiro efeito está associado à maior liberação de dopamina no sistema mesolímbico. Pensa-se que esse efeito contribui para a leve ação de alerta e propriedade adictiva da nicotina absorvida do tabaco. Quando as subunidades $\beta2$ são suprimidas em experimentos de reconstituição, a ligação de nicotina é reduzida, como o é a liberação de dopamina. A dessensibilização posterior do receptor nicotínico é acompanhada por aumento da ligação com agonista de alta afinidade e de uma regulação para cima dos sítios nicotínicos de ligação, em especial daqueles do oligômero $\alpha4\beta2$. A dessensibilização mantida pode contribuir para os benefícios da terapia de reposição de nicotina, em esquemas para cessação do fumo. Em altas concentrações, a nicotina induz tremores, vômitos e estimulação do centro respiratório. Em níveis ainda mais altos, causa convulsões, que podem terminar em coma fatal. Os efeitos letais sobre o sistema nervoso central e o fato de que a nicotina é rapidamente absorvida formam a base para o seu uso como inseticida.

8. Sistema nervoso periférico — Os gânglios autonômicos são sítios importantes de ação sináptica nicotínica. Os agentes nicotínicos mostrados na Figura 7-3 causam ativação acentuada desses receptores nicotínicos e iniciam potenciais de ação em neurônios pós-ganglionares (ver Figura 6-8). A nicotina em si tem uma afinidade um tanto maior com receptores nicotínicos neuronais do que com músculos esqueléticos. A ação é a mesma em gânglios parassimpáticos e simpáticos. Portanto, a resposta inicial com frequência se assemelha a uma descarga simultânea de ambos os sistemas nervosos, parassimpático e simpático. No caso do sistema cardiovascular, os efeitos da nicotina são principalmente simpatomiméticos. Hipertensão acentuada é produzida pela injeção parenteral de nicotina; taquicardia simpática pode se alternar com uma bradicardia mediada por descarga vagal. Nos tratos gastrintestinal e urinário, os efeitos são bastante parassimpatomiméticos: náuseas, vômitos, diarreia e eliminação de urina são comuns. A exposição prolongada pode resultar em bloqueio despolarizante dos gânglios.

Receptores nicotínicos neuronais estão presentes em terminações nervosas sensoriais — especialmente nervos aferentes em artérias coronárias e nos corpos carotídeo e aórtico, assim como nas células glômicas dos últimos. A ativação desses receptores por estimulantes nicotínicos e de receptores muscarínicos em células glômicas por estimulantes muscarínicos provoca respostas medulares complexas, inclusive alterações respiratórias e descarga vagal.

9. Junção neuromuscular — Os receptores nicotínicos no aparelho da placa terminal neuromuscular são semelhantes, mas não idênticos, aos receptores nos gânglios autonômicos (Tabela 7-1). Ambos os tipos respondem a acetilcolina e nicotina. (Contudo, como observado no Capítulo 8, os receptores para fármacos bloqueadores nicotínicos diferem em suas exigências estruturais.) Quando um agonista nicotínico é aplicado diretamente (por iontoforese ou injeção intra-arterial), resulta uma despolarização imediata da placa terminal, causada pelo aumento da permeabilidade a íons de sódio e de potássio (Figura 7-4). A resposta contrátil varia desde fasciculações desorganizadas de unidades motoras independentes a uma contração forte de todo o músculo, conforme a sincronia da despolarização das placas terminais pelo músculo. Os agentes nicotínicos despolarizantes não hidrolisados rapidamente (como a própria nicotina) causam desenvolvimento rápido de bloqueio

por despolarização; o bloqueio de transmissão persiste mesmo quando a membrana se repolariza (discutido adicionalmente nos Capítulos 8 e 27). Essa última fase de bloqueio manifesta-se como paralisia flácida, no caso de músculos esqueléticos.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DE COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

As ações da acetilcolina liberada de nervos motores autonômicos e somáticos são terminadas pela hidrólise enzimática da molécula. A hidrólise é realizada pela ação da acetilcolinesterase, que está presente em altas concentrações nas sinapses colinérgicas. Os colinomiméticos de ação indireta têm seu efeito primário no sítio ativo dessa enzima, embora alguns também apresentem ações diretas em receptores nicotínicos. As diferenças principais entre membros do grupo são químicas e farmacocinéticas — suas propriedades farmacodinâmicas são quase idênticas.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

Há três grupos químicos de inibidores da colinesterase: (1) alcoóis simples que contêm um grupo de amônio quaternário (p. ex., edrofônio); (2) ésteres de ácido carbâmico de alcoóis que contêm grupos de amônio quaternário ou terciário (carbamatos, p. ex., neostigmina); (3) derivados orgânicos do ácido fosfórico (organofosforados, p. ex., ecotiofato). Exemplos dos primeiros dois grupos são mostrados na Figura 7-6. Edrofônio, neostigmina e piridostigmina são agentes sintéticos de amônio quaternário usados em medicina. A fisostigmina (eserina) é uma amina terciária de ocorrência natural com maior solubilidade lipídica, também usada em terapêutica. A carbarila é típica de um grande grupo de inseticidas carbamatos por sua alta solubilidade lipídica, de modo que a absorção no inseto e a distribuição ao sistema nervoso central são muito rápidas.

Poucos dos estimados 50.000 organofosforados são mostrados na Figura 7-7. Muitos dos organofosforados (o ecotiofato é uma exceção) são líquidos altamente solúveis em lipídeos. O ecotiofato, um derivado da tiocolina, tem valor clínico porque retém a duração muito longa de outros organofosforados, mas é mais estável em solução aquosa. O soman é um "gás nervoso" extremamente potente. O paration e o malation são pró-fármacos de tiofosfatos (fosfatos contendo enxofre) inativos como tal; são convertidos aos derivados fosfatos em animais e plantas, e usados como inseticidas.

B. Absorção, distribuição e metabolismo

A absorção dos carbamatos quaternários pela conjuntiva, pela pele, pelo intestino e pelos pulmões é, como previsto, pouca, pois sua carga permanente os torna relativamente insolúveis em lipídeos. Assim, doses muito maiores são necessárias para administração oral do que para injeção parenteral. A distribuição no sistema nervoso central é irrisória. A fisostigmina, em contraste, é bem absorvida em todos os sítios e pode ser usada topicamente no olho (Tabela 7-4). É distribuída no sistema nervoso central e mais tóxica do que os carbamatos quaternários mais polares. Os carbamatos são relativamente estáveis em solução aquosa, mas podem ser metabolizados por esterases inespecíficas no corpo, bem como pela colinesterase. Entretanto, a duração de seu efeito é determinada sobretudo pela estabilidade do complexo inibidor-enzima (ver "Mecanismo de ação", adiante), e não pelo metabolismo ou pela excreção.

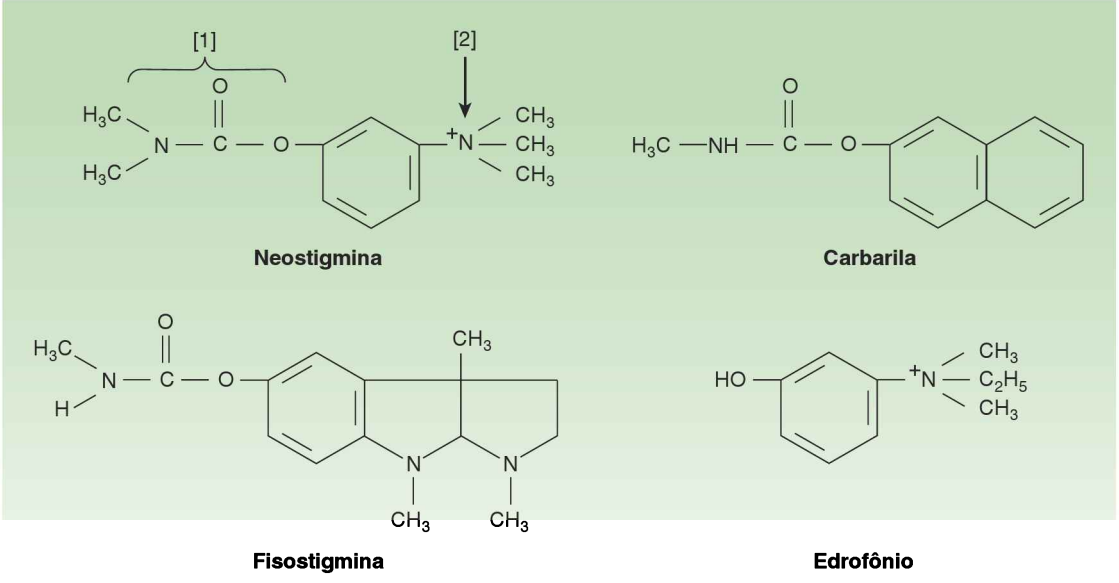


FIGURA 7-6 Inibidores da colinesterase. A neostigmina exemplifica o éster típico composto de ácido carbâmico ([1]) e um fenol portando um grupo de amônio quaternário ([2]). A fisostigmina, um carbamato de ocorrência natural, é uma amina terciária. O edrofônio não é um éster, mas se liga ao sítio ativo da enzima. A carbarila é usada como inseticida.

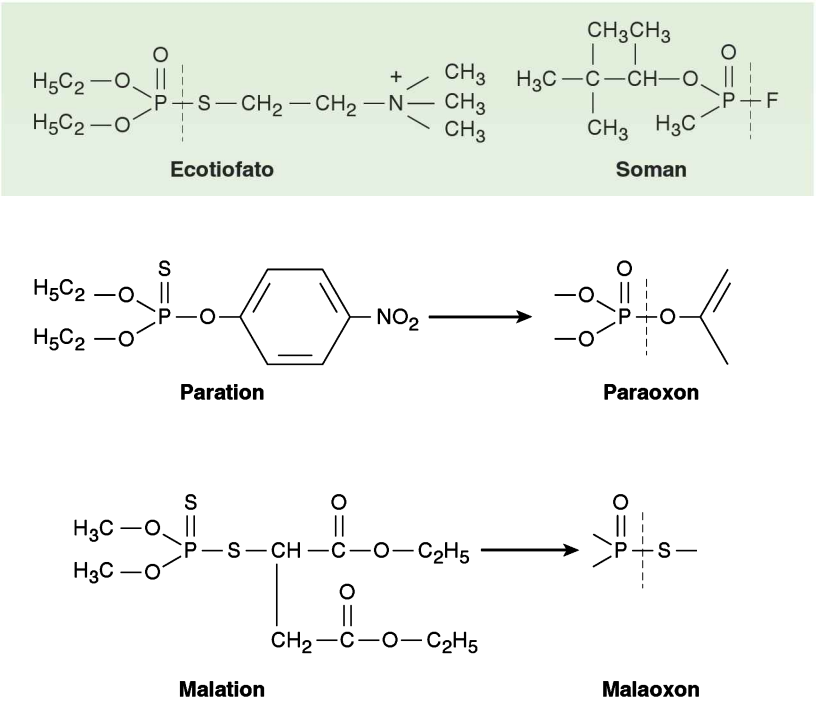


FIGURA 7-7 Estruturas de alguns organofosforados inibidores da colinesterase. As linhas tracejadas indicam o elo hidrolisado na ligação à enzima. As ligações de éster sombreadas no malation representam os pontos de destoxificação da molécula em mamíferos e aves.

Os inibidores da colinesterase organofosforados (exceto ecotiofato) são bem absorvidos pela pele, pelo pulmão, pelo intestino e pela conjuntiva — o que os torna perigosos para seres humanos e muito eficazes como inseticidas. São relativamente menos estáveis do que os carbamatos quando dissolvidos em água e assim têm uma meia-vida limitada no ambiente (em comparação com outra classe importante de inseticidas, os hidrocarbonetos halogenados, p. ex., DDT). O ecotiofato é bastante polar e mais estável do que a maioria dos outros organofosforados. Quando preparado em solução aquosa para uso oftálmico, retém sua atividade por semanas.

Os inseticidas tiofosfatos (paration, malation e compostos correlatos) são bastante lipossolúveis e rapidamente absorvidos por todas as vias. Precisam ser ativados no corpo por conversão aos análogos oxigenados (Figura 7-7), processo que ocorre rapidamente em insetos e vertebrados. O malation e poucos outros inseticidas organofosforados também são metabolizados rapidamente por outras vias a produtos inativos em aves e mamíferos, mas não em insetos; portanto, esses agentes são considerados bastante seguros para venda ao público geral. Infelizmente, os peixes não podem destoxificar o malation, e números significativos de peixes têm morrido pelo uso abundante desse agente perto de cursos de água. O paration não é destoxificado efetivamente em vertebrados; assim, é consideravelmente mais perigoso para seres humanos e animais domésticos, e não está disponível para uso pelo público em geral nos EUA.

Todos os organofosforados, exceto o ecotiofato, são distribuídos para todas as partes do corpo, inclusive sistema nervoso central. Por isso, toxicidade para o sistema nervoso central é um componente importante do envenenamento com esses agentes.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A acetilcolinesterase é o alvo primário desses fármacos, mas a butirilcolinesterase também é inibida. A acetilcolinesterase é uma enzima extremamente ativa. Na etapa catalítico inicial, a acetilcolina liga-se ao sítio ativo da enzima e é hidrolisada, gerando colina livre e enzima acetilada. Na segunda etapa, a ligação covalente acetil-enzima é rompida, com a adição de água (hidratação). O processo todo ocorre em aproximadamente 150 microssegundos.

TABELA 7-4 Usos terapêuticos e durações de ação dos inibidores da colinesterase

	Usos	Duração de ação aproximada
Alcoóis		
Edrofônio	Miastenia grave, íleo, arritmias	5-15 minutos
Carbamatos e agentes correlatos		
Neostigmina	Miastenia grave, íleo	0,5-2 horas
Piridostigmina	Miastenia grave	3-6 horas
Fisostigmina	Glaucoma	0,5-2 horas
Ambenônio	Miastenia grave	4-8 horas
Demecário	Glaucoma	4-6 horas
Organofosforados		
Ecotiofato	Glaucoma	100 horas

Todos os inibidores da colinesterase aumentam a concentração de acetilcolina endógena nos colinoceptores por inibição da acetilcolinesterase. Entretanto, os detalhes moleculares de sua interação com a enzima variam de acordo com os três subgrupos químicos mencionados anteriormente.

O primeiro grupo, do qual o edrofônio é o exemplo, consiste em alcoóis quaternários. Esses agentes ligam-se reversivelmente de forma eletrostática e por laços de hidrogênio ao sítio ativo, assim impedindo o acesso da acetilcolina. O complexo inibidor-enzima não envolve uma ligação covalente e tem uma vida correspondentemente curta (na ordem de 2 a 10 minutos). O segundo grupo consiste em ésteres carbamatos (p. ex., neostigmina e fisostigmina). Esses agentes sofrem uma sequência de hidrólise em duas etapas análoga à descrita no caso da acetilcolina. Contudo, a ligação covalente da enzima *carbamilatada* é mais resistente ao segundo processo (hidratação), e esta etapa é igualmente longo (na ordem de 30 minutos a 6 horas). O terceiro grupo é composto de organofosforados. Esses agentes também sofrem ligação inicial e hidrólise pela enzima, resultando em um sítio ativo *fosforilado*. A ligação covalente fósforo-enzima é muito estável e hidrolisa na água em uma velocidade bastante lenta (centenas de horas). Depois da etapa inicial de ligação-hidrólise, o complexo enzimático fosforilado pode sofrer um processo chamado de **envelhecimento**. Esse processo, aparentemente, envolve a quebra de uma das ligações oxigênio-fósforo do inibidor e fortalece ainda mais a ligação fósforo-enzima. Por exemplo, o envelhecimento ocorre em 10 minutos com o agente de guerra química, soman, mas 48 horas mais tarde com o agente VX. Se administrados antes do envelhecimento, nucleófilos fortes, como a pralidoxima, são capazes de quebrar a ligação fósforo-enzima e podem ser usados como fármacos "regeneradores de colinesterase" para o envenenamento por inseticidas organofosforados (ver Capítulo 8). Uma vez ocorrido o envelhecimento, o complexo inibidor-enzima é ainda mais estável e mais difícil de romper, mesmo com compostos regeneradores de oximas.

Os inibidores organofosforados são referidos às vezes como inibidores "irreversíveis" da colinesterase, e o edrofônio e os carbamatos são considerados inibidores "reversíveis", por causa das diferenças acentuadas quanto à duração de ação. Contudo, os mecanismos moleculares de ação dos três grupos não dão suporte a essa descrição simplista.

B. Efeitos em sistemas orgânicos

Os efeitos farmacológicos mais proeminentes dos inibidores da colinesterase ocorrem nos sistemas cardiovascular e gastrintestinal, no olho e na junção neuromuscular de músculos esqueléticos (como descrito no "Estudo de caso"). Como a ação primária consiste em ampliar as ações da acetilcolina endógena, os efeitos são semelhantes (mas nem sempre idênticos) aos dos colinomiméticos de ação direta.

1. Sistema nervoso central — Em baixas concentrações, os inibidores da colinesterase lipossolúveis causam ativação difusa ao eletroencefalograma e uma resposta de alerta subjetiva. Em concentrações mais altas, causam convulsões generalizadas, que podem ser seguidas por coma e parada respiratória.

2. Olho, trato respiratório, trato gastrintestinal, trato urinário — Os efeitos dos inibidores da colinesterase nesses sistemas orgânicos, todos bem inervados pelo sistema nervoso parassimpático, são qualitativamente muito similares aos efeitos dos colinomiméticos de ação direta (Tabela 7-3).

3. Sistema cardiovascular — Os inibidores da colinesterase podem aumentar a atividade em gânglios simpáticos e parassimpáticos, suprindo o coração, e nos receptores de acetilcolina nas células neuroefetoras (músculos cardíacos e lisos vasculares) que recebem inervação colinérgica.

No coração, predominam os efeitos do parassimpático. Assim, inibidores da colinesterase, como edrofônio, fisostigmina ou neostigmina, mimetizam os efeitos da ativação do nervo vago no coração. São produzidos efeitos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos, e o débito cardíaco cai. A queda no débito cardíaco é atribuível a bradicardia, contratilidade atrial diminuída e alguma redução da contratilidade ventricular. O último efeito resulta de inibição pré-juncional da liberação de norepinefrina, bem como de efeitos simpáticos celulares pós-juncionais.

Os inibidores da colinesterase têm efeitos mínimos por ação direta sobre músculos lisos vasculares, porque a maioria dos leitos vasculares carece de inervação colinérgica (a vasculatura coronariana é uma exceção). Em doses moderadas, os inibidores da colinesterase causam o aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão sanguínea, que se inicia nos gânglios simpáticos, no caso de compostos nitrogenados quaternários, e também nos centros simpáticos centrais, no caso de agentes lipossolúveis. A atropina, atuando nos sistemas nervosos central e periférico, pode prevenir o aumento da pressão sanguínea e da norepinefrina plasmática.

Portanto, os efeitos cardiovasculares *líquidos* de doses moderadas de inibidores da colinesterase consistem em bradicardia modesta, queda no débito cardíaco e resistência vascular aumentada que resulta em elevação da pressão sanguínea. (Assim, em pacientes com doença de Alzheimer hipertensos, o tratamento com inibidores da colinesterase requer que a pressão sanguínea seja monitorada para ajuste da terapia anti-hipertensiva.) Em doses altas (tóxicas) de inibidores da colinesterase, ocorre bradicardia acentuada, o débito cardíaco diminui significativamente, e sobrevém hipotensão.

4. Junção neuromuscular — Os inibidores da colinesterase têm efeitos importantes terapêuticos e tóxicos na junção neuromuscular do músculo esquelético. As concentrações baixas (terapêuticas) prolongam moderadamente e intensificam as ações da acetilcolina liberada fisiologicamente. Isso aumenta a força da contração, sobretudo em músculos enfraquecidos por agentes bloqueadores neuromusculares semelhantes ao curare, ou por miastenia grave. Em concentrações mais altas, o acúmulo de acetilcolina pode resultar em fibrilação de fibras musculares. O disparo antidrômico do neurônio motor também pode ocorrer, resultando em fasciculações que envolvem toda a unidade motora. Com inibição acentuada da acetilcolinesterase, ocorre bloqueio neuromuscular despolarizante, que pode ser seguido por uma fase de bloqueio não despolarizante, como visto com a succinilcolina (ver Tabela 27-2 e Figura 27-7).

Alguns carbamatos quaternários inibidores da colinesterase (p. ex., neostigmina) têm um efeito agonista nicotínico *direto* adicional na junção neuromuscular. Isso pode contribuir para a efetividade desses agentes como terapia para miastenia.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS COLINOMIMÉTICOS

Os colinomiméticos são usados principalmente no tratamento de doenças do olho (glaucoma, esotropia de acomodação), dos tratos gastrintestinal e urinário (atonia pós-operatória, bexiga neurogênica) e da junção neuromuscular (miastenia grave, paralisia neuromuscular induzida por curare), bem como de Alzheimer. Os inibidores da colinesterase são usados às vezes no tratamento da dosagem excessiva de atropina e, muito raramente, na terapia de certas arritmias atriais.

Usos clínicos

A. O olho

O glaucoma é uma doença caracterizada por pressão intraocular aumentada. Os estimulantes muscarínicos e inibidores da colinesterase reduzem a pressão intraocular, causando contração do corpo ciliar, de modo a facilitar a drenagem de humor aquoso e, talvez, também pela diminuição da velocidade de sua secreção (ver Figura 6-9). No passado, o glaucoma era tratado ou com agonistas diretos (pilocarpina, metacolina, carbacol) ou com inibidores da colinesterase (fisostigmina, demecário, ecotiofato, isoflurofato). Para o glaucoma crônico, esses fármacos têm sido substituídos por β-bloqueadores tópicos e derivados da prostaglandina.

O glaucoma de ângulo fechado agudo é uma emergência médica com frequência tratada inicialmente com fármacos, mas que, de modo geral, requer cirurgia para correção permanente. A terapia inicial, em geral, consiste em uma combinação de um agonista muscarínico direto e um inibidor de colinesterase (p. ex., pilocarpina mais fisostigmina), bem como de outros fármacos. Uma vez controlada a pressão intraocular e diminuído o perigo de perda da visão, o paciente pode ser preparado para cirurgia corretiva (iridectomia). O glaucoma de ângulo aberto e alguns casos de glaucoma secundário são doenças crônicas que não são tratadas com correção cirúrgica tradicional, embora técnicas com *laser* mais recentes pareçam úteis. Outros tratamentos para glaucoma são descritos em "Tratamento do Glaucoma", no Capítulo 10.

A esotropia de acomodação (estrabismo causado por erro de acomodação hipermetrópico) em crianças pequenas algumas vezes é diagnosticada e tratada com agonistas colinomiméticos. A dose é semelhante ou mais alta do que a usada no glaucoma.

B. Tratos gastrintestinal e urinário

Nos transtornos clínicos que envolvem depressão da atividade de músculos lisos sem obstrução, fármacos colinomiméticos com efeitos muscarínicos diretos ou indiretos podem ser úteis. Esses distúrbios incluem íleo pós-operatório (atonia ou paralisia do estômago ou intestino subsequente à manipulação cirúrgica) e megacolo congênito. Retenção urinária pode ocorrer no pós-operatório ou pós-parto, ou ser secundária a lesão ou doença da medula espinal (bexiga neurogênica). Os colinomiméticos também são usados algumas vezes para aumentar o tônus do esfíncter esofágico inferior em pacientes com esofagite de refluxo. Dos ésteres da colina, o betanecol é o mais usado nesses distúrbios. No caso de problemas gastrintestinais, geralmente é administrado por via oral, em uma dose de 10 a 25 mg três ou quatro vezes por dia. Em pacientes com retenção urinária, o betanecol pode ser administrado por via subcutânea em uma dose de 5 mg e repetido em 30 minutos, se necessário. Dos inibidores da colinesterase, a neostigmina é o mais utilizado com tal finalidade. Em caso de íleo paralítico ou atonia da bexiga urinária, a neostigmina pode ser administrada por via subcutânea em uma dose de 0,5 a 1 mg. Se os pacientes são capazes de tomar o fármaco pela boca, a neostigmina pode ser administrada por via oral em uma dose de 15 mg. Em todas essas situações, o médico deve estar seguro de que não há obstrução mecânica ao efluxo antes de usar o colinomimético. Caso contrário, o fármaco pode exacerbar o problema e até mesmo causar perfuração, em consequência da pressão aumentada.

A pilocarpina tem sido usada há muito tempo para aumentar a secreção salivar. A cevimelina, um derivado quinuclidínico da acetilcolina, é um novo agonista muscarínico de ação direta, usado para o tratamento da boca seca associada à síndrome de Sjögren e daquela causada por lesão das glândulas salivares por irradiação.

C. Junção neuromuscular

A miastenia grave é uma doença autoimune que afeta junções neuromusculares em músculos esqueléticos. Nessa doença, são produzidos anticorpos contra a principal região imunogênica encontrada em subunidades α1 do complexo nicotínico receptor-canal. Os anticorpos são detectados em 85% dos pacientes miastênicos. Os anticorpos reduzem a função do receptor nicotínico por (1) ligação cruzada com receptores, processo que estimula sua internalização e degradação, (2) causando lise da membrana pós-sináptica, e (3) ligando-se ao receptor nicotínico e inibindo a função. Achados frequentes são ptose, diplopia, dificuldade de falar e deglutir, e fraqueza das extremidades. A doença grave pode afetar todos os músculos, inclusive aqueles necessários para a respiração. A doença se assemelha à paralisia neuromuscular produzida por *d*-tubocurarina e fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes similares (ver Capítulo 27). Os pacientes com miastenia são estranhamente sensíveis à ação de fármacos curariformes e de outros que interferem na transmissão neuromuscular, como antibióticos aminoglicosídeos.

Os inibidores da colinesterase — mas não os agonistas de receptores de acetilcolina de ação direta — são extremamente valiosos na terapia da miastenia. Os pacientes com miastenia ocular podem ser tratados somente com inibidores da colinesterase (Figura 7-4B). Os pacientes com fraqueza muscular mais disseminada também são tratados com fármacos imunossupressores (esteroides, ciclosporina e azatioprina). Em alguns pacientes, a glândula timo é removida; pacientes muito afetados podem se beneficiar da administração de imunoglobulinas e de plasmaferese.

O edrofônio às vezes é usado como um teste diagnóstico para miastenia. Uma dose de 2 mg é injetada por via intravenosa, depois de mensurada a força muscular de linha de base. Se nenhuma reação ocorrer após 45 segundos, 8 mg adicionais podem ser injetados. Se o paciente tiver miastenia grave, geralmente observa-se uma melhoria da força muscular, que dura cerca de 5 minutos.

Situações clínicas em que miastenia grave (crise miastênica) precisa ser distinguida de terapia farmacológica excessiva (crise colinérgica) geralmente ocorrem em pacientes miastênicos muito enfermos e devem ser tratadas em hospital com sistemas

de suporte de emergências (p. ex., ventiladores mecânicos) adequados. O edrofônio pode ser usado para se avaliar se está adequado o tratamento com inibidores da colinesterase de ação mais longa, geralmente prescritos a pacientes com miastenia grave. Se quantidades excessivas de inibidores da colinesterase tiverem sido usadas, os pacientes podem ficar paradoxalmente fracos por causa do bloqueio despolarizante nicotínico da placa terminal motora. Esses pacientes também podem exibir sintomas de estimulação excessiva de receptores muscarínicos (cólicas abdominais, diarreia, salivação aumentada, excesso de secreções brônquicas, miose, bradicardia). Pequenas doses de edrofônio (1 a 2 mg por via intravenosa) não produzirão alívio algum, ou mesmo piorarão a fraqueza se o paciente estiver recebendo terapia excessiva com inibidor de colinesterase. Por outro lado, se o paciente melhorar com o edrofônio, pode ser indicado um aumento da dosagem do inibidor de colinesterase.

O tratamento a longo prazo para miastenia grave geralmente é feito com piridostigmina; neostigmina ou ambenônio são alternativas. As doses são tituladas a níveis ótimos com base em modificações da força muscular. Esses fármacos têm duração de ação relativamente curta e, portanto, requerem doses frequentes (a cada 6 horas, no caso de piridostigmina e ambenônio, e a cada 4 horas, no de neostigmina; Tabela 7-4). Preparados de liberação contínua estão disponíveis, mas só devem ser usados à noite e se necessário. Inibidores da colinesterase de ação mais longa, como os agentes organofosforados, não são usados, porque a necessidade de doses nessa doença muda rápido demais para permitir controle fácil dos sintomas com fármacos de ação prolongada.

Se forem proeminentes, os efeitos muscarínicos de tal terapia podem ser controlados pela administração de fármacos antimuscarínicos, como a atropina. É comum o desenvolvimento de tolerância aos efeitos muscarínicos dos inibidores da colinesterase, de modo a não haver necessidade de tratamento com atropina.

O bloqueio neuromuscular muitas vezes é produzido como um complemento à anestesia cirúrgica, usando-se relaxantes neuromusculares não despolarizantes, como o pancurônio e agentes mais novos (ver Capítulo 27). Após a cirurgia, geralmente se deseja a reversão rápida dessa paralisia farmacológica, o que se alcança facilmente com inibidores da colinesterase; neostigmina e edrofônio são os fármacos de escolha. São aplicados por via intravenosa ou intramuscular para efeito rápido.

D. Coração

O inibidor de colinesterase de curta duração, edrofônio, foi usado para tratar taquiarritmias supraventriculares, particularmente a taquicardia supraventricular paroxística. Nessa indicação, o edrofônio tem sido substituído por fármacos mais recentes com mecanismos diferentes (adenosina e os bloqueadores do canal de cálcio, verapamil e diltiazem, ver Capítulo 14).

E. Intoxicação por fármacos antimuscarínicos

A intoxicação por atropina é potencialmente letal em crianças (ver Capítulo 8) e pode causar graves transtornos comportamentais prolongados e arritmias em adultos. Os antidepressivos tricíclicos, quando tomados em dose excessiva (muitas vezes com intenção suicida), também causam bloqueio muscarínico grave (ver Capítulo 30). O bloqueio de receptores muscarínicos produzido por todos esses agentes é de natureza competitiva e pode ser superado pelo aumento da quantidade de acetilcolina endógena nas junções neuroefetoras. Teoricamente, um inibidor da colinesterase poderia ser usado para reverter esses efeitos. A fisostigmina tem sido usada com essa indicação, porque entra no sistema nervoso central e reverte os sinais centrais, bem como os periféricos, de bloqueio muscarínico. Contudo, como descrito adiante, a própria fisostigmina pode produzir efeitos perigosos no sistema nervoso central, e, por isso, tal terapia só é usada em pacientes com elevação perigosa da temperatura corporal ou taquicardia supraventricular muito rápida (ver também Capítulo 58).

F. Sistema nervoso central

A tacrina é um fármaco com ação anticolinesterase e outras ações colinomiméticas, que tem sido usado para o tratamento de doença de Alzheimer leve a moderada. A eficácia da tacrina é modesta, e sua toxicidade hepática, significativa. A donepezila, a galantamina e a rivastigmina são inibidores da acetilcolinesterase mais novos, mas seletivos, que parecem ter o mesmo benefício clínico modesto que a tacrina no tratamento da disfunção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. A donepezila pode ser administrada uma vez por dia por causa de sua meia-vida longa e não tem o efeito hepatotóxico da tacrina. Contudo, nenhum experimento comparando esses fármacos mais recentes com a tacrina foi relatado. Esses fármacos são abordados no Capítulo 60.

Toxicidade

O potencial tóxico dos estimulantes colinoceptores varia muito, conforme sua absorção, acesso ao sistema nervoso central e metabolismo.

A. Estimulantes muscarínicos de ação direta

Fármacos como a pilocarpina e os ésteres de colina causam sinais previsíveis de excesso muscarínico, quando em dose excessiva. Esses efeitos incluem náuseas, vômitos, diarreia, urgência urinária, salivação, sudorese, vasodilatação cutânea e constrição brônquica. Todos os efeitos são bloqueados competitivamente por atropina e seus congêneres.

Certos cogumelos, em especial os do gênero *Inocybe*, contêm alcaloides muscarínicos. A ingestão desses cogumelos causa sinais típicos de excesso muscarínico em 15 a 30 minutos. Esses efeitos podem ser muito desconfortáveis, mas raramente fatais. O tratamento é com atropina, 1 a 2 mg por via parenteral. (O *Amanita muscaria*, a primeira fonte de muscarina, contém concentrações muito baixas do alcaloide.)

B. Estimulantes nicotínicos de ação direta

A própria nicotina é a única causa comum desse tipo de envenenamento. (A toxicidade da vareniclina é discutida em outra parte deste capítulo.) A toxicidade aguda do alcaloide é bem definida, mas muito menos importante do que os efeitos crônicos associados ao fumo. Além dos produtos do tabaco, a nicotina também é utilizada em inseticidas.

1. Toxicidade aguda — A dose letal de nicotina é de aproximadamente 40 mg, ou uma gota do líquido puro. Esta é a quantidade de nicotina em dois cigarros comuns. Felizmente, a maior parte da nicotina em cigarros é destruída pela queima ou escapa pela fumaça da corrente lateral. A ingestão de inseticidas nicotínicos ou de tabaco por lactentes e crianças geralmente é seguida por vômitos, limitando a quantidade absorvida do alcaloide.

Os efeitos tóxicos de uma dose grande de nicotina são simples extensões dos efeitos descritos anteriormente. Os mais perigosos são: (1) ações estimulantes centrais, que causam convulsões e podem progredir para coma e parada respiratória; (2) despolarização da placa terminal de músculos esqueléticos, que pode levar a bloqueio por despolarização e paralisia respiratória; (3) hipertensão e arritmias cardíacas.

O tratamento do envenenamento nicotínico agudo é direcionado aos sintomas. O excesso muscarínico resultante da estimulação de gânglios parassimpáticos pode ser controlado com atropina. A estimulação central geralmente é tratada com anticonvulsivantes parenterais, como o diazepam. O bloqueio neuromuscular não responde ao tratamento farmacológico e pode requerer ventilação mecânica.

Felizmente, a nicotina é metabolizada e excretada com certa rapidez. Os pacientes que sobrevivem às primeiras 4 horas em geral se recuperam por completo, se não houver ocorrido hipoxia e lesão cerebral.

2. Toxicidade crônica da nicotina — Os custos de saúde do tabagismo para o fumante e seus custos socioeconômicos para o público em geral ainda não são compreendidos por completo. Entretanto, o *Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention* de 1979 declarou que "fumar cigarros é, claramente, a maior causa isolada prevenível de doença e morte prematura nos Estados Unidos". Esta declaração tem sido apoiada por vários estudos subsequentes. Infelizmente, o fato de que as doenças mais importantes associadas ao tabaco são de início retardado reduz o incentivo a deixar de fumar.

O poder de causar dependência dos cigarros está diretamente relacionado ao seu conteúdo de nicotina. Não se sabe em que extensão a nicotina por si só contribui para os outros efeitos colaterais bem documentados do uso crônico de tabaco. Parece bastante provável que a nicotina contribua para o risco aumentado de doença vascular e morte súbita coronariana associada ao fumo. Além disso, a nicotina provavelmente contribui para a alta incidência de recorrências de úlcera em fumantes com úlcera péptica.

Há várias abordagens para tratamento do tabagismo. Uma delas é a terapia de reposição com nicotina sob a forma de goma de mascar, adesivo transdérmico, aerossol nasal ou inalador. Todas essas formas têm baixo potencial de abuso e são efetivas em pacientes motivados a deixar de fumar. Sua ação decorre da absorção lenta de nicotina que ocupa receptores $\alpha4\beta2$ no sistema nervoso central e reduz o desejo de fumar e as sensações prazerosas do fumo.

Outro agente bastante efetivo para a cessação do fumo é a **vareniclina**, um fármaco sintético com ação agonista parcial nos receptores nicotínicos $\alpha4\beta2$. A vareniclina também tem propriedades antagonistas que persistem por causa de meia-vida longa; isso previne o efeito estimulante da nicotina nos receptores pré-sinápticos $\alpha4\beta2$, que causa a liberação de dopamina. Entretanto, seu uso é limitado pelas náuseas e insônia, e também pela exacerbação de doenças psiquiátricas, inclusive ansiedade e depressão. Ideação suicida também tem sido relatada em alguns pacientes, o que está sendo avaliado. A eficácia da vareniclina é superior à da bupropiona, um antidepressivo (ver Capítulo 30). Parte da eficácia da bupropiona na terapia de tratamento do tabagismo deriva de seu antagonismo não competitivo (ver Capítulo 2) de receptores nicotínicos, onde ela exibe alguma seletividade entre subtipos neuronais.

C. Inibidores da colinesterase

Os efeitos tóxicos agudos dos inibidores da colinesterase, como aqueles dos agentes de ação direta, são extensões diretas de suas ações farmacológicas. A fonte principal de tais intoxicações é o uso de pesticidas na agricultura e no lar. Aproximadamente 100 organofosforados e 20 carbamatos inibidores da colinesterase estão disponíveis em pesticidas e vermífugos veterinários nos EUA. Os inibidores da colinesterase usados em agricultura podem causar sintomas de desenvolvimento lento ou rápido, como descrito no "Estudo de caso", que persistem por vários dias. Os inibidores da colinesterase usados como agentes de guerra química (soman, sarin, VX) induzem efeitos rapidamente, por causa das altas concentrações presentes.

A intoxicação aguda deve ser reconhecida e tratada de imediato em pacientes com alta exposição. Os sinais iniciais dominantes são aqueles do excesso muscarínico: miose, salivação, sudorese, constrição brônquica, vômitos e diarreia. De modo geral, há rápido envolvimento do sistema nervoso central (transtornos cognitivos, convulsões e coma), acompanhado por efeitos nicotínicos periféricos, especialmente bloqueio neuromuscular despolarizante. O tratamento sempre inclui: (1) manutenção dos sinais vitais — a respiração em particular pode estar dificultada; (2) descontaminação para prevenir absorção adicional — isso pode requerer remoção de toda a roupa e lavagem da pele, em casos de exposição a pós e aerossóis; (3) atropina por via parenteral em altas doses, dada com a frequência necessária ao controle dos sinais de excesso muscarínico. É comum a terapia também incluir pralidoxima, como descrito no Capítulo 8, e administração de benzodiazepínicos para as convulsões.

Terapia preventiva para inibidores da colinesterase usados como agentes de guerra química tem sido desenvolvida com vistas à proteção de soldados e civis. Militares recebem seringas para autoinjeção, contendo um carbamato, piridostigmina e atropina. A proteção é dada pela piridostigmina, a qual, por ligação prévia à enzima, impede a ligação de agentes organofosforados e, dessa forma, previne a inibição prolongada da colinesterase. A proteção é limitada ao sistema nervoso periférico, porque a piridostigmina não penetra facilmente no sistema nervoso central. A inibição da enzima pela piridostigmina se dissipa em horas (Tabela 7-4), uma duração de tempo que possibilita a depuração do agente organofosforado pelo corpo.

A exposição crônica a certos compostos organofosforados, inclusive alguns inibidores da colinesterase, causa neuropatia retardada associada à desmielinização de axônios. O **fosfato de triortocresila**, um aditivo de óleos lubrificantes, é o agente protótipo dessa classe. Os efeitos não são causados por inibição da colinesterase, mas sim por inibição da esterase alvo neuropática (NTE), cujos sintomas (fraqueza de extremidades superiores e inferiores, marcha trôpega) aparecem 1 a 2 semanas depois da exposição. Outra toxicidade nervosa chamada de síndrome intermediária ocorre 1 a 4 dias depois da exposição a inseticidas organofosforados. Esta síndrome também se caracteriza por fraqueza muscular; sua origem não é conhecida, mas parece estar relacionada com inibição da colinesterase.

RESUMO Fármacos usados para efeitos colinomiméticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ÉSTERES DA COLINA DE AÇÃO DIRETA				
• Betanecol	Agonista muscarínico • efeito irrisório em receptores nicotínicos	Ativa receptores M_1 através de M_3 em todos os tecidos periféricos • causa aumento de secreção, contração de músculos lisos (exceto relaxamento de músculos lisos vasculares), e alterações da frequência cardíaca	Íleo pós-operatório e neurogênico e retenção urinária	Oral e parenteral, duração — 30 minutos • não penetra no sistema nervoso central (SNC) • *Toxicidade:* Efeitos parassimpatomiméticos excessivos, especialmente broncospasmo em asmáticos • *Interações:* Aditivo com outros parassimpatomiméticos
• *Carbacol: Agonista não seletivo muscarínico e nicotínico; afora isso, semelhante ao betanecol; uso tópico quase exclusivamente para glaucoma*				
ALCALOIDES OU AGENTES SINTÉTICOS MUSCARÍNICOS DE AÇÃO DIRETA				
• Pilocarpina	Como o betanecol, agonista parcial	Como o betanecol	Glaucoma; síndrome de Sjögren	Pastilha oral e tópica • *Toxicidade e interações:* Como o betanecol
• *Cevimelina: M_3-seletivo sintético; semelhante à pilocarpina*				
AGONISTAS NICOTÍNICOS DE AÇÃO DIRETA				
• Nicotina	Agonista tanto em receptores N_N quanto N_M	Ativa neurônios pós-ganglionares autonômicos (tanto simpáticos quanto parassimpáticos) e placas terminais neuromusculares de músculos esqueléticos • entra no SNC e ativa receptores N_N	Uso médico na cessação do fumo • uso não médico no fumo e em inseticidas	Goma de mascar oral, adesivo para cessação do fumo • *Toxicidade:* Atividade gastrintestinal (GI) aumentada, náuseas, vômitos, diarreia agudamente • doses altas causam convulsões • fator de risco GI e cardiovascular a longo prazo • *Interações:* Aditivo com estimulantes do SNC
• *Vareniclina: Agonista parcial seletivo em receptores nicotínicos α4β2; usada exclusivamente para cessação do ato de fumar*				
INIBIDOR DA COLINESTERASE DE AÇÃO CURTA (ÁLCOOL)				
• Edrofônio	Álcool, liga-se brevemente a sítio ativo de acetilcolinesterase (AChE) e impede acesso da acetilcolina (ACh)	Amplia todas as ações da ACh) • aumenta a atividade parassimpática e a transmissão neuromuscular somática	Diagnóstico e tratamento agudo da miastenia grave	Parenteral • amina quaternária • não penetra no SNC • *Toxicidade:* Excesso parassimpatomimético • *Interações:* Aditivo com parassimpatomiméticos
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA (CARBAMATOS)				
• Neostigmina	Forma ligação covalente com AChE, mas hidrolisada e liberada	Como edrofônio, mas de ação mais longa	Miastenia grave • íleo pós-operatório e neurogênico e retenção urinária	Oral e parenteral, amina quaternária, não penetra no SNC. Duração 2 a 4 horas • *Toxicidade e interações:* Como edrofônio
• *Piridostigmina: Como neostigmina, mas duração mais longa (4 a 6 horas); usada na miastenia*				
• *Fisostigmina: Como neostigmina, mas amina terciária alcaloide natural; entra no SNC*				
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO LONGA (ORGANOFOSFORADOS)				
• Ecotiofato	Como neostigmina, mas liberado mais lentamente	Como neostigmina, mas de ação mais longa	Obsoleto • foi usado no glaucoma	Somente tópico • *Toxicidade:* Dor frontal, uveíte, visão turva
• *Malation: Inseticida relativamente seguro para mamíferos e aves porque metabolizado por outras enzimas em produtos inativos; algum uso médico como ectoparasiticida*				
• *Paration, outros: Inseticida, perigoso para todos os animais; toxicidade importante por causa do uso em agricultura e exposição de trabalhadores de fazendas (ver texto)*				
• *Sarin, outros: "Gás nervoso", usado exclusivamente em guerra química e terrorismo*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Colinomiméticos de ação direta

Acetilcolina
Colírio: solução intraocular a 1%

Betanecol
Oral: comprimidos com 5, 10, 25, 50 mg
Parenteral: 5 mg/mL, para injeção SC

Carbacol
Colírio (tópico): solução 0,75, 1,5, 2,25, 3%
Colírio (intraocular): solução a 0,01%

Cevimelina
Oral: cápsulas com 30 mg

Nicotina
Transdérmica: 5-21 mg/dia absorvidos/adesivo
Inalação: 0,5-4 mg/dose
Goma de mascar: 2-4 mg/dose

Pilocarpina
Colírio (tópico): soluções a 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10%; gel a 4%
Oftálmico de liberação mantida: liberação de 20 e 40 mcg por hora por 1 semana
Oral: comprimidos com 5 mg

Vareniclina
Oral: comprimidos com 0,5 e 1 mg

Inibidores da colinesterase

Demecário
Oftálmico: solução a 0,125, 0,25%

Donepezila
Oral: comprimidos com 5, 10, 23 mg

Ecotiofato
Oftálmico: pó com 1,5 mg para reconstituir solução a 0,03, 0,06, 0,125%

Edrofônio
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IM ou IV

Fisostigmina
Oftálmico: unguento a 0,25%; solução a 0,25, 0,5%
Parenteral: 1 mg/mL para injeção IM ou IV lenta

Galantamina
Oral: comprimidos com 4, 8, 12 mg; cápsulas de liberação prolongada com 8, 16, 24 mg; solução com 4 mg/mL

Neostigmina
Oral: comprimidos com 15 mg
Parenteral: solução com 0,2, 0,5, 1,25 mg/mL

Piridostigmina
Oral: comprimidos com 30, 60 mg; comprimidos de liberação prolongada com 180 mg; xarope com 12 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL, para injeção IM ou IV lenta

Rivastigmina
Oral: comprimidos com 1,5, 3, 4,5, 6 mg; solução com 2 mg/mL; adesivo transdérmico de 4,6 ou 9,5 mg/ 24 h

Tacrina
Oral: comprimidos com 10, 20, 30, 40 mg

REFERÊNCIAS

Aaron CK: Organophosphates and carbamates. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ (editors): *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1171.

Benowitz N: Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295.

Celie PH et al.: Nicotine and carbamylcholine binding to nicotinic acetylcholine receptors as studied in AChBP crystal structures. Neuron 2004;41:907.

Chen L: In pursuit of the high-resolution structure of nicotinic acetylcholine receptors. J Physiol 2004;588:557.

Conti-Fine B, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest 2006;116:2843.

Ehlert FJ: Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle. Life Sci 2003;74:355.

Gerthoffer WT: Signal-transduction pathways that regulate visceral smooth muscle function. III. Coupling of muscarinic receptors to signaling kinases and effector proteins in gastrointestinal smooth muscles. Am J Physiol 2005;288:G849.

Giacobini E (editor): *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz, 2000.

Harvey RD, Belevych AE: Muscarinic regulation of cardiac ion channels. Br J Pharmacol 2003;139:1074.

Hern JA et al.: Formation and dissociation of M_1 muscarinic receptor dimers seen by total internal reflection fluorescence imaging of single molecules. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:2693.

Lamping KG et al.: Muscarinic (M) receptors in coronary circulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1253.

Lazartigues E et al.: Spontaneously hypertensive rats cholinergic hyper-responsiveness: Central and peripheral pharmacological mechanisms. Br J Pharmacol 1999;127:1657.

Matsui M et al.: Increased relaxant action of forskolin and isoproterenol against muscarinic agonist-induced contractions in smooth muscle from M_2 receptor knockout mice. J Pharmacol Exp Ther 2003;305:106.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Conventional therapy of Sjögren's syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 2007;32:284.

Millar NS: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Soc Trans 2003;31:869.

Molitor H: A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics: Acetylcholine chloride, acetyl-beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. J Pharmacol Exp Ther 1936;58:337.

Okamoto H et al.: Muscarinic agonist potencies at three different effector systems linked to the M(2) or M(3) receptor in longitudinal smooth muscle of guinea-pig small intestine. Br J Pharmacol 2002;135:1765.

Picciotto MR et al.: It is not "either/or": Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. Prog Neurobiol 2008;84:329.

The Surgeon General: *Smoking and Health*. US Department of Health and Human Services, 1979.

Wess J et al.: Muscarinic acetylcholine receptors: Mutant mice provide new insights for drug development. Nat Rev Drug Discov 2007;6:721.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A condição do paciente é característica de envenenamento por inibidores da colinesterase organofosforados. Deve-se perguntar ao colega se ele pode identificar o agente usado. Procede-se à descontaminação do paciente por remoção das vestes e lavagem das áreas afetadas. Deve-se garantir uma via aérea patente e fazer ventilação com oxigênio. Administra-se atropina (0,5 a 5 mg) por via intravenosa até que regridam os sinais de excesso muscarínico (dispneia, lacrimejamento, confusão). Para tratar o excesso nicotínico, infunde-se 2-PAM (inicialmente, solução a 1 a 2% em 15 a 30 minutos) seguido por infusão de solução a 1% (200 a 500 mg/h) até que cessem as fasciculações musculares. Se necessário, procede-se à descontaminação do companheiro de trabalho e ao isolamento de todas as roupas contaminadas.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

8

Fármacos bloqueadores de colinoceptores

Achilles J. Pappano, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

JH, um arquiteto de 63 anos de idade, queixa-se de problemas urinários a seu médico de família. Ele é hipertenso e durante os últimos 8 anos tem sido tratado adequadamente com um diurético tiazídico e um inibidor da enzima conversora de angiotensina. Durante o mesmo período, JH desenvolveu sinais de hipertrofia benigna da próstata, que finalmente requereram prostatectomia para alívio dos sintomas. Ele agora se queixa de um aumento da frequência e da urgência para urinar, o que tem perturbado o seu padrão diário de vida. Quais seriam as causas do problema de JH? Que informações seriam necessárias para a confirmação do diagnóstico? Quais seriam as etapas iniciais do tratamento?

Os antagonistas dos colinoceptores, da mesma forma que os agonistas, são divididos em subgrupos muscarínicos e nicotínicos com base em sua afinidade por receptores específicos. Bloqueadores ganglionares e bloqueadores da junção neuromuscular compõem os fármacos antinicotínicos. Os fármacos bloqueadores de gânglios têm pouca utilidade clínica e são abordados no final deste capítulo. Os bloqueadores neuromusculares são discutidos no Capítulo 27. Este capítulo enfatiza fármacos que bloqueiam colinoceptores muscarínicos.

Cinco subtipos de receptores muscarínicos já foram identificados, primariamente com base em dados de experimentos de acoplamento de ligantes e clonagem de cDNA (ver Capítulos 6 e 7). Há uma terminologia padronizada (M_1 a M_5) e de uso rotineiro para esses subtipos, e as evidências — baseadas sobretudo em agonistas e antagonistas seletivos — indicam que existem diferenças funcionais entre vários deles.

O subtipo de receptor M_1 está localizado em neurônios do sistema nervoso central (SNC), corpos de células pós-ganglionares simpáticas e muitos sítios pré-sinápticos. Os receptores M_2 estão situados no miocárdio, órgãos com músculos lisos e alguns sítios neuronais. Os receptores M_3 são mais comuns nas membranas de células efetoras, em especial células glandulares e de músculos lisos. Os receptores M_4 e M_5 são menos proeminentes e parecem desempenhar um papel maior no SNC do que na periferia.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os antagonistas muscarínicos são chamados às vezes de parassimpatolíticos, porque bloqueiam os efeitos da descarga autonômica parassimpática. Entretanto, não "lisam" nervos parassimpáticos e têm alguns efeitos não previstos pelo bloqueio do sistema nervoso parassimpático. Por tais motivos, é preferível o termo "antimuscarínico".

Compostos de ocorrência natural com efeitos antimuscarínicos têm sido conhecidos e usados por milênios como remédios, venenos e cosméticos. A **atropina** é o protótipo desses fármacos. Muitos alcaloides vegetais similares são conhecidos, e centenas de compostos antimuscarínicos sintéticos têm sido preparados.

Química e farmacocinética

A. Fonte e química

A atropina e seus congêneres de ocorrência natural são ésteres alcaloides de aminas terciárias do ácido trópico (Figura 8-1). A atropina (hiosciamina) é encontrada na planta *Atropa beladona*, ou beladona, ou erva-moura e na *Datura stramonium*, também

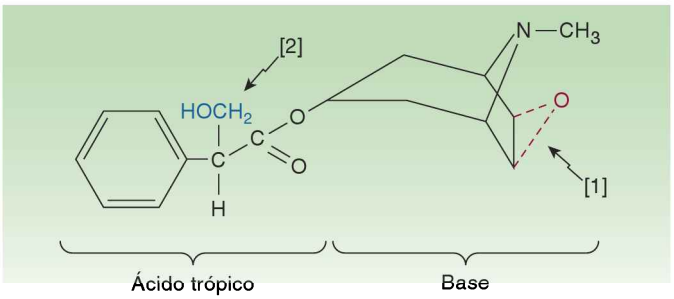


FIGURA 8-1 Estrutura da atropina [o oxigênio (vermelho) em *[1]* está faltando] ou escopolamina (oxigênio presente). Na homatropina, a hidroximetila em *[2]* é substituída por um grupo hidroxila, e o oxigênio em *[1]* está ausente.

conhecida como estramônio, figueira-do-inferno, figueira brava, trombeta ou zabumba (nos EUA é também conhecida como *Sacred Datura*). A **escopolamina** (hioscina) ocorre na *Hyoscyamus niger*, ou meimendro negro, como o estereoisômero *l*(−). A atropina de ocorrência natural é a *l*(−)-hiosciamina, mas o composto sofre racemização rapidamente, de modo que o preparado comercial é a *d,l*-hiosciamina racêmica. Os isômeros *l*(−) de ambos os alcaloides são pelo menos 100 vezes mais potentes do que os isômeros *d*(+).

Uma variedade de moléculas semissintéticas e totalmente sintéticas tem efeitos antimuscarínicos. Os membros terciários dessas classes (Figura 8-2) com frequência são usados por seus efeitos sobre o olho ou sobre o SNC. Muitos fármacos anti-histamínicos (ver Capítulo 16), antipsicóticos (ver Capítulo 29) e antidepressivos (ver Capítulo 30) têm estruturas semelhantes e, previsivelmente, efeitos antimuscarínicos significantes.

Têm sido desenvolvidos agentes antimuscarínicos de aminas quaternárias (Figura 8-2) com vistas à produção de mais efeitos periféricos e à redução dos efeitos no SNC.

B. Absorção

Os alcaloides naturais e a maioria dos fármacos antimuscarínicos terciários são bem absorvidos no intestino e nas membranas conjuntivas. Quando aplicados em um veículo adequado, alguns (p. ex., escopolamina) são absorvidos até mesmo por meio da pele (via transdérmica). Em contraste, apenas 10 a 30% de uma dose de fármaco antimuscarínico quaternário são absorvidos depois da administração oral, refletindo a solubilidade lipídica diminuída da molécula carregada.

C. Distribuição

A atropina e os outros agentes terciários são largamente distribuídos no corpo. Níveis significativos são conseguidos no SNC em 30 minutos a 1 hora, e isso pode limitar a dose tolerada quando o fármaco é tomado por seus efeitos periféricos. A escopolamina é distribuída de forma rápida e completa para o SNC, onde tem efeitos mais amplos do que a maioria dos outros fármacos antimuscarínicos. Em contraste, os derivados quaternários são mal captados pelo cérebro e, portanto, relativamente livres — em doses baixas — de efeitos no SNC.

D. Metabolismo e excreção

Depois da administração, a eliminação de atropina do sangue ocorre em duas fases: a $t_{1/2}$ da fase rápida é de 2 horas, e a da fase lenta é de aproximadamente 13 horas. Cerca de 50% da dose são excretados inalterados na urina. A maior parte do restante aparece na urina como produto de hidrólise e conjugação. O efeito do fármaco sobre a função parassimpática declina rapidamente em todos os órgãos, exceto no olho. Os efeitos sobre a íris e sobre o músculo ciliar persistem por ≥ 72 horas.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A atropina causa bloqueio reversível (superável) (ver Capítulo 2) das ações colinomiméticas em receptores muscarínicos; isto é, o bloqueio por uma dose pequena de atropina pode ser suplantado por uma concentração maior de acetilcolina, ou de um agonista muscarínico equivalente. Experimentos com mutações sugerem que o aspartato no terceiro segmento transmembrana do receptor hepta-helicoidal forma uma ligação iônica com o átomo de nitrogênio da acetilcolina; esse aminoácido também é necessário para a ligação de fármacos antimuscarínicos. Quando a atropina se liga ao receptor muscarínico, ela impede ações como a liberação de trifosfato de inositol (IP_3) e a inibição de adenililciclase, que são causadas por agonistas muscarínicos (ver Capítulo 7). Os antagonistas muscarínicos eram vistos tradicionalmente como compostos neutros que ocupavam o receptor e impediam a ligação de agonistas. Evidências recentes indicam que os receptores muscarínicos são ativos constitutivamente, e a maioria dos fármacos que bloqueiam as ações da acetilcolina é de agonistas inversos (ver Capítulo 1) que desviam o equilíbrio para a fase inativa do receptor. Entre os fármacos bloqueadores muscarínicos que são agonistas inversos estão incluídos atropina, pirenzepina, triexifenidila, AF-DX 116, 4-DAMP, ipratrópio, glicopirrolato e um derivado metílico da escopolamina (Tabela 8-1).

A efetividade dos fármacos antimuscarínicos varia com o tecido e com a fonte do agonista. Os tecidos mais sensíveis à atropina são as glândulas salivares, brônquicas e sudoríparas. A secreção de ácido pelas células parietais gástricas é a menos sensível. Na maioria dos tecidos, os agentes antimuscarínicos bloqueiam agonistas colinoceptores administrados de forma exógena mais efetivamente do que a acetilcolina liberada de modo endógeno.

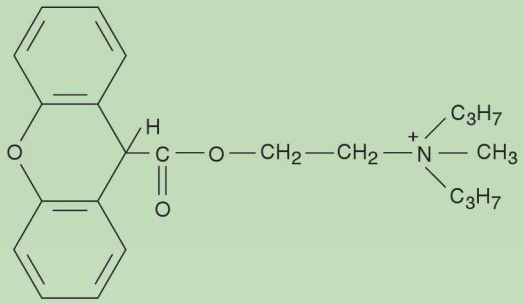
A atropina é altamente seletiva para receptores muscarínicos. Sua potência em receptores nicotínicos é muito mais baixa, e as ações em receptores não muscarínicos geralmente não são detectáveis clinicamente.

A atropina não distingue entre os subgrupos M_1, M_2 e M_3 de receptores muscarínicos. Em contraste, outros fármacos antimuscarínicos são moderadamente seletivos quanto a um ou outro desses subgrupos (Tabela 8-1). A maioria dos fármacos antimuscarínicos sintéticos é consideravelmente menos seletiva do que a atropina em interações com receptores não muscarínicos. Por exemplo, alguns agentes antimuscarínicos aminas quaternárias têm ações bloqueadoras ganglionares significativas, e outros são bloqueadores potentes de receptores de histamina. Os efeitos antimuscarínicos de outros agentes, como por exemplo, fármacos antipsicóticos e antidepressivos, já foram mencionados. Sua seletividade relativa por subtipos de receptor muscarínico ainda não foi definida.

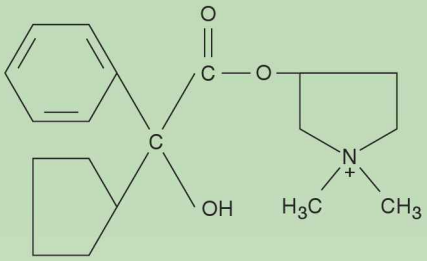
B. Efeitos sobre sistemas orgânicos

1. Sistema nervoso central — Nas doses geralmente usadas, a atropina tem efeitos estimulantes mínimos sobre o SNC, em

Aminas quaternárias para aplicações gastrintestinais (doença péptica, hipermotilidade):

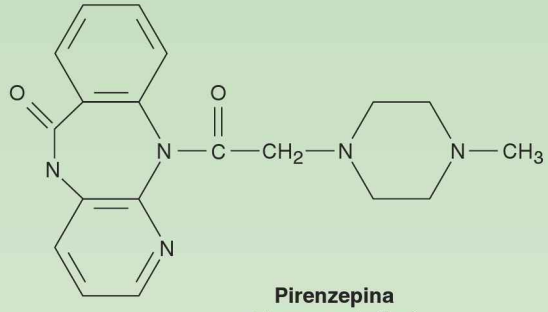


Propantelina

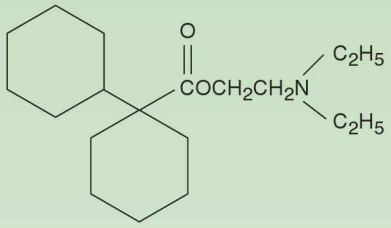


Glicopirrolato

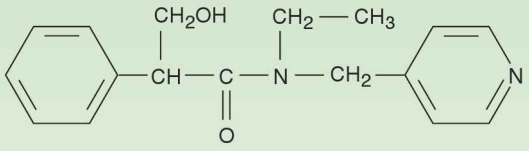
Aminas terciárias para aplicações periféricas:



Pirenzepina
(doença péptica)

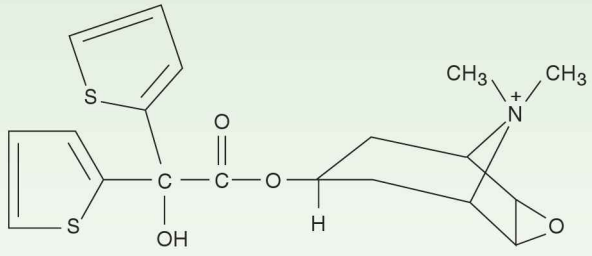


Diciclomina
(doença péptica, hipermotilidade)



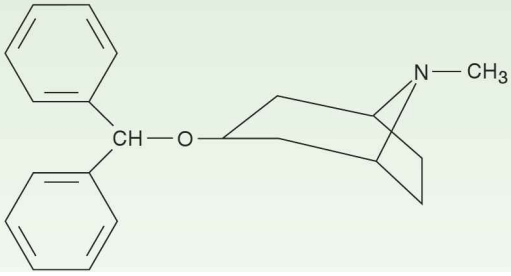
Tropicamida
(midriático, cicloplégico)

Amina quaternária para uso na asma:



Tiotrópio

Amina terciária para doença de Parkinson:



Benzatropina

FIGURA 8-2 Estruturas de alguns fármacos antimuscarínicos semissintéticos e sintéticos.

TABELA 8-1 Subgrupos de receptores muscarínicos importantes nos tecidos periféricos e seus antagonistas

	Subgrupo		
Propriedade	**M_1**	**M_2**	**M_3**
Localizações primárias	Nervos	Coração, nervos, músculo liso	Glândulas, músculo liso, endotélio
Sistema efetor dominante	↑ IP_3, ↑ DAG	↓ AMPc, ↑ corrente canal de K^+	↑ IP_3, ↑ DAG
Antagonistas	Pirenzepina, telenzepina, diciclomina,[2] triexifenidila[3]	Galamina,[1] metoctramina, AF-DX 116[4]	4-DAMP, darifenacina, solifenacina, oxibutinina, tolterodina
Constante aproximada de dissociação[5]			
Atropina	1	1	1
Pirenzepina	25	300	500
AF-DX 116	2.000	65	4.000
Darifenacina	70	55	8

[1] Em uso clínico como um agente bloqueador neuromuscular (obsoleto).

[2] Em uso clínico como um agente antiespasmódico intestinal.

[3] Em uso clínico no tratamento da doença de Parkinson.

[4] Composto usado apenas em pesquisas.

[5] Relativa à atropina. Números menores indicam afinidade mais alta.

AF-DX 116, 11-({2[(dietilamino)metil]-1-piperidinil}acetil)-5,11-di-hidro-6*H-pirido*-[2,3-b](1,4)benzodiazepina-6-ona; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; 4-DAMP, 4-difenilacetoxi-*N*-metilpiperidina.

especial sobre os centros bulbares parassimpáticos, e um efeito sedativo mais lento, de duração mais longa, sobre o cérebro. A escopolamina tem efeitos centrais mais acentuados, produzindo sonolência quando administrada nas doses recomendadas e amnésia em indivíduos sensíveis. Em doses tóxicas, a escopolamina, e em menor grau a atropina, pode causar excitação, agitação, alucinações e coma.

Os tremores da doença de Parkinson são reduzidos pelos fármacos antimuscarínicos de ação central, e a atropina — sob a forma de extrato de beladona — foi um dos primeiros fármacos usados na terapia dessa doença. Como discutido no Capítulo 28, o tremor e a rigidez parkinsonianos parecem resultar de um excesso *relativo* de atividade colinérgica, por causa de uma deficiência de atividade dopaminérgica no sistema estriado dos gânglios basais. A combinação de um agente antimuscarínico com um fármaco precursor da dopamina (levodopa) pode, às vezes, propiciar terapia mais efetiva do que um dos dois fármacos isoladamente.

Transtornos vestibulares, sobretudo cinetose, parecem envolver transmissão colinérgica muscarínica. A escopolamina com frequência é efetiva na prevenção ou reversão desses transtornos.

2. Olho — O músculo constritor pupilar (ver Figura 6-9) depende da ativação de colinoceptor muscarínico. Essa ativação é bloqueada por atropina tópica e outros fármacos antimuscarínicos terciários e resulta em atividade dilatadora simpática sem oposição e **midríase** (Figura 8-3). As pupilas dilatadas eram consideradas cosmeticamente desejáveis durante a Renascença e são responsáveis pelo nome beladona (em italiano, "mulher bonita") aplicado à planta e a seu extrato ativo por causa do uso do extrato como gotas oculares durante aquele período.

O segundo efeito ocular importante dos fármacos antimuscarínicos é o enfraquecimento da contração do músculo ciliar, ou **cicloplegia**. A cicloplegia resulta na perda da capacidade de acomodação; o olho totalmente atropinizado não pode focalizar a visão para perto (Figura 8-3).

Tanto midríase como cicloplegia são úteis em oftalmologia. São potencialmente perigosas, pois o glaucoma agudo pode ser induzido em pacientes com um ângulo da câmara anterior estreitado.

Um terceiro efeito ocular dos fármacos antimuscarínicos é a redução da secreção lacrimal. Os pacientes se queixam ocasionalmente de olhos secos ou "com areia" quando tomam doses grandes de fármacos antimuscarínicos.

3. Sistema cardiovascular — O nodo sinoatrial é muito sensível ao bloqueio de receptor muscarínico. Doses terapêuticas moderadas ou altas de atropina causam taquicardia no coração inervado e que bate espontaneamente, por bloqueio da lentificação vagal. Contudo, doses mais baixas com frequência resultam em bradicardia inicial, antes que os efeitos do bloqueio vagal periférico se tornem manifestos (Figura 8-4). Essa lentificação pode ser causada por bloqueio de receptores M_1 pré-juncionais (autorreceptores, ver Figura 6-3) nas fibras pós-ganglionares vagais que limitam, normalmente, a liberação de acetilcolina no nodo sinusal e em outros tecidos. Os mesmos mecanismos operam no nodo atrioventricular; na presença de tono vagal elevado, a atropina pode reduzir significativamente o intervalo PR do eletrocardiograma por bloqueio de receptores muscarínicos no nodo atrioventricular. Os efeitos muscarínicos na musculatura atrial são bloqueados de modo semelhante, mas esses efeitos não têm significado clínico, exceto no *flutter* e na fibrilação atrial. Os ventrículos são menos afetados por fármacos antimuscarínicos em níveis terapêuticos, por causa de um grau menor de controle vagal. Em concentrações tóxicas, os fármacos podem causar bloqueio de condução intraventricular, que tem sido atribuído a uma ação anestésica local.

A maioria dos vasos sanguíneos, exceto os das vísceras torácicas e abdominais, não recebe inervação direta do sistema

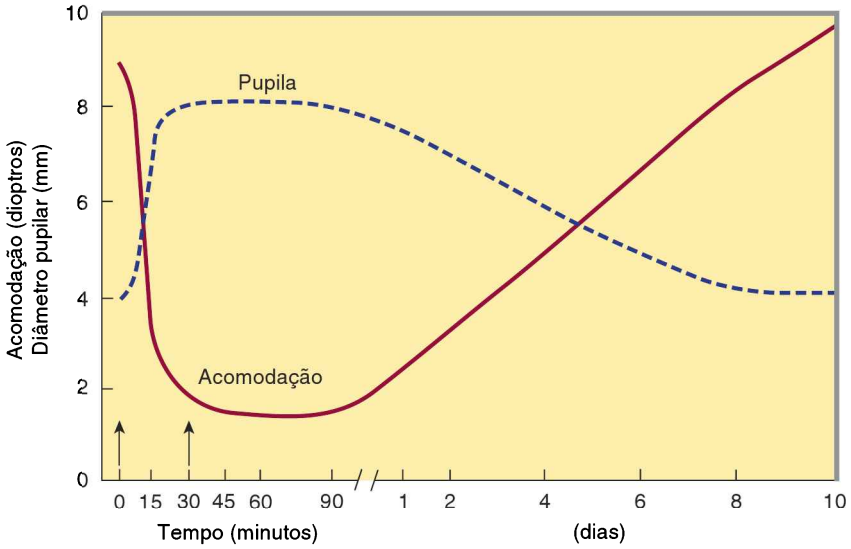


FIGURA 8-3 Efeitos de gotas de escopolamina tópica sobre o diâmetro da pupila (mm) e acomodação (dioptros) no olho humano normal. Uma gota de solução a 0,5% do fármaco foi aplicada no tempo zero, e uma segunda gota foi administrada aos 30 minutos (*setas*). Fez-se a média de resposta em 42 olhos. Note-se a recuperação extremamente lenta. (Redesenhada de Marron J: Cycloplegia and mydriasis by use of atropine, scopolamine, and homatropine-paredrine. Arch Ophthalmol 1940;23:340.)

parassimpático. Entretanto, a estimulação nervosa parassimpática dilata as artérias coronárias, e os nervos colinérgicos simpáticos causam vasodilatação do leito vascular dos músculos esqueléticos (ver Capítulo 6). A atropina pode bloquear essa vasodilatação. Além disso, quase todos os vasos contêm receptores muscarínicos endoteliais que medeiam a vasodilatação (ver Capítulo 7). Esses receptores são bloqueados de imediato por fármacos antimuscarínicos. Em doses tóxicas, e em alguns indivíduos em doses normais, os agentes antimuscarínicos causam vasodilatação cutânea, em especial na parte superior do corpo. O mecanismo é desconhecido.

Os efeitos cardiovasculares líquidos da atropina em pacientes com hemodinâmica normal não são intensos: pode ocorrer taquicardia, mas há pouco efeito sobre a pressão sanguínea. Entretanto, os efeitos cardiovasculares de agonistas muscarínicos de ação direta administrados são facilmente prevenidos.

4. Sistema respiratório — Tanto os músculos lisos quanto as glândulas secretoras das vias respiratórias recebem inervação vagal e contêm receptores muscarínicos. Mesmo em indivíduos normais, a administração de atropina pode causar alguma broncodilatação e reduzir secreção. O efeito é mais significativo em

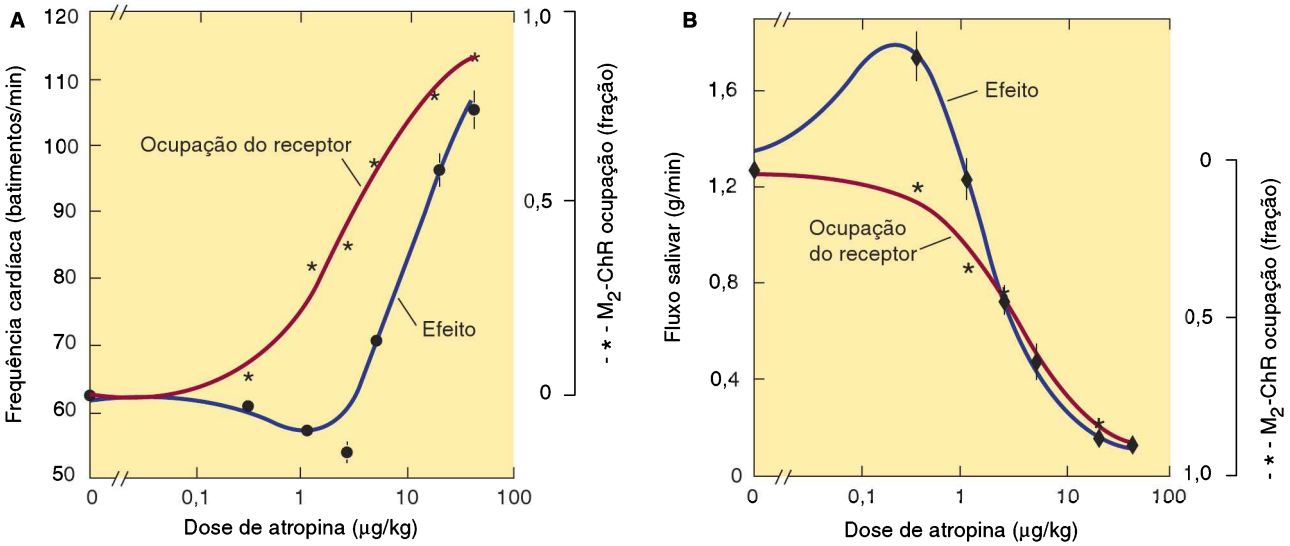


FIGURA 8-4 Efeitos das doses crescentes de atropina sobre a frequência cardíaca (**A**) e fluxo salivar (**B**) em comparação com a ocupação de receptor muscarínico em seres humanos. O efeito parassimpatomimético da dose baixa de atropina é atribuído ao bloqueio de receptores muscarínicos pré-juncionais que suprimem a liberação de acetilcolina. (Modificada e reproduzida com permissão de Wellstein A, Pitschner HF: Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M_1 and M_2 cholinoceptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1988;338:19.)

pacientes com doença das vias respiratórias, embora os fármacos antimuscarínicos não sejam tão úteis como os estimulantes de β-adrenoceptores no tratamento da asma (ver Capítulo 20). A eficácia dos fármacos antimuscarínicos não seletivos no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é limitada, porque o bloqueio de receptores M_2 autoinibidores nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares pode se opor à broncodilatação causada por bloqueio de receptores M_3 nos músculos lisos das vias respiratórias. Não obstante, os agentes antimuscarínicos são valiosos em alguns pacientes com asma ou DPOC.

Os fármacos antimuscarínicos são usados com frequência antes da administração de anestésicos inalantes para reduzir o acúmulo de secreções na traqueia e a possibilidade de laringoespasmo.

5. Trato gastrintestinal — O bloqueio de receptores muscarínicos tem efeitos consideráveis sobre a motilidade e parte das funções secretoras do intestino. Contudo, mesmo o bloqueio muscarínico completo não pode abolir totalmente a atividade neste sistema orgânico, pois hormônios locais e neurônios não colinérgicos no sistema nervoso entérico (ver Capítulos 6 e 62) também modulam a função gastrintestinal. Como em outros tecidos, estimulantes muscarínicos administrados por via exógena são bloqueados com mais eficácia do que o são os efeitos da atividade nervosa parassimpática (vagal). A remoção da autoinibição, um mecanismo de retroalimentação negativa pelo qual a acetilcolina neural suprime sua própria liberação, pode explicar a eficácia mais baixa de fármacos antimuscarínicos contra os efeitos da acetilcolina endógena.

Os fármacos antimuscarínicos têm efeitos acentuados sobre a secreção salivar. É comum que pacientes usuários de fármacos antimuscarínicos para tratamento da doença de Parkinson ou de problemas urinários apresentem boca seca (Figura 8-5). A secreção gástrica é bloqueada menos efetivamente: o volume e a quantidade de ácido, pepsina e mucina são reduzidos, mas grandes doses de atropina podem ser necessárias. A secreção basal é bloqueada mais efetivamente do que a estimulada por alimento, nicotina ou álcool. A pirenzepina, e um análogo mais potente, a telenzepina, reduz a secreção ácida gástrica com menos efeitos colaterais do que a atropina e outros agentes menos efetivos. Pensou-se que isso resultava de um bloqueio seletivo de receptores muscarínicos M_1 excitadores sobre células ganglionares vagais inervando o estômago, como sugerido por sua proporção alta de afinidade M_1 para M_3 (Tabela 8-1). Entretanto, verificou-se que o carbacol estimula a secreção ácida do estômago em animais com receptores M_1 suprimidos; receptores M_3 foram implicados, e a pirenzepina se opôs a esse efeito do carbacol, indicação de que a pirenzepina é seletiva, mas não específica para receptores M_1. O mecanismo de regulação vagal da secreção de ácido gástrico provavelmente envolve múltiplas vias dependentes de receptores muscarínicos. A pirenzepina e a telenzepina estão em pesquisa nos EUA. A secreção pancreática e a intestinal são pouco afetadas pela atropina; esses processos estão primariamente sob controle hormonal em vez de vagal.

A motilidade da musculatura lisa gastrintestinal é afetada do estômago ao colo. Em geral, as paredes das vísceras são relaxadas, e tanto o tônus quanto os movimentos propulsores estão diminuídos. Portanto, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado, e o de trânsito intestinal, estendido. A diarreia causada por excesso de dosagem de agentes parassimpatomiméticos

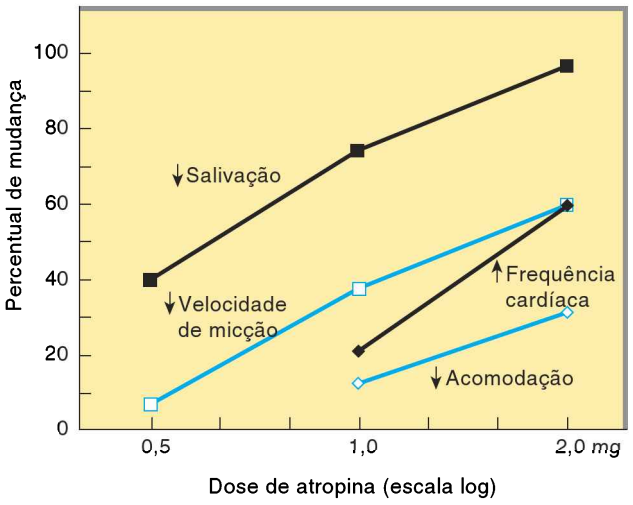


FIGURA 8-5 Efeitos da injeção subcutânea de atropina sobre a salivação, velocidade de micção (eliminação de urina), frequência cardíaca e acomodação em adultos normais. A salivação é a mais sensível dessas variáveis, e a acomodação, a menos delas. (Dados de Herxheimer A: Br J Pharmacol 1958;13:184.)

é interrompida de imediato, e mesmo a diarreia por agentes não autonômicos em geral pode ser controlada temporariamente. Contudo, a "paralisia" intestinal induzida por fármacos antimuscarínicos é temporária; mecanismos locais dentro do sistema nervoso entérico em geral restabelecem pelo menos algum peristaltismo, depois de 1 a 3 dias de terapia com fármaco antimuscarínico.

6. Trato geniturinário — A ação antimuscarínica da atropina e seus análogos relaxa os músculos lisos dos ureteres e parede da bexiga, e torna mais lenta a micção (Figura 8-5). Essa ação é útil no tratamento do espasmo induzido por inflamação leve, cirurgia e certas condições neurológicas, mas pode precipitar retenção urinária em homens com hiperplasia prostática (ver a seção seguinte, "Farmacologia clínica dos fármacos bloqueadores de receptores muscarínicos"). Os fármacos antimuscarínicos não têm efeito significativo sobre o útero.

7. Glândulas sudoríparas — A atropina suprime a sudorese termorreguladora. Fibras colinérgicas simpáticas inervam as glândulas sudoríparas écrinas, e seus receptores muscarínicos são acessíveis de imediato aos fármacos antimuscarínicos. Em adultos, a temperatura corporal só é elevada por esse efeito se forem administradas grandes doses, mas em lactentes e crianças maiores mesmo doses habituais podem causar "febre da atropina".

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Aplicações terapêuticas

Os fármacos antimuscarínicos têm aplicações em vários dos principais sistemas orgânicos e no tratamento de envenenamento por agonistas muscarínicos.

A. Distúrbios do sistema nervoso central

1. Doença de Parkinson — O tratamento da doença de Parkinson com frequência é um exercício em polifarmácia, pois nenhum agente isolado é de todo eficaz durante a evolução da doença. A maioria dos fármacos antimuscarínicos criados para essa indicação (ver Tabela 28-1) foi desenvolvida antes que a levodopa se tornasse disponível. Seu uso é acompanhado por todos os efeitos colaterais descritos adiante, mas os fármacos permanecem úteis como terapia adjuvante em alguns pacientes.

2. Cinetose — Certos distúrbios vestibulares respondem a fármacos antimuscarínicos (e a agentes anti-histamínicos com efeitos antimuscarínicos). A escopolamina é um dos remédios mais antigos para enjoo do mar e tão efetiva quanto qualquer um dos agentes introduzidos mais recentemente. Ela pode ser administrada por injeção ou por via oral, ou como um adesivo transdérmico. A formulação em adesivo produz níveis sanguíneos significativos durante 48 a 72 horas. Doses úteis por qualquer via geralmente causam sedação significativa e boca seca.

B. Distúrbios oftalmológicos

A medida acurada de erro de refração em pacientes que não cooperam, como, por exemplo, crianças pequenas, requer paralisia ciliar. Além disso, o exame oftalmoscópico da retina é muito facilitado pela midríase. Portanto, os agentes antimuscarínicos, administrados por via tópica como colírio ou unguento oftálmico, são muito úteis para a realização de um exame completo. Para adultos e crianças maiores, são preferíveis os fármacos de ação mais curta (Tabela 8-2). Para crianças menores, a maior eficácia da atropina às vezes é necessária, mas a possibilidade de intoxicação muscarínica aumenta correspondentemente. O fármaco perdido no saco conjuntival por meio do canal nasolacrimal para a nasofaringe pode ser diminuído pelo uso da fórmula em unguento em vez de colírio. No passado, fármacos antimuscarínicos oftálmicos eram selecionados no subgrupo das aminas terciárias, para garantir boa penetração após aplicação conjuntival. Experimentos recentes em animais, entretanto, sugerem que o glicopirrolato, um agente quaternário, tem um início tão rápido e dura tanto como a atropina.

Os fármacos antimuscarínicos nunca devem ser usados para midríase, a menos que seja necessária cicloplegia ou ação prolongada. Fármacos estimulantes α-adrenoceptores, como a fenilefrina, produzem uma midríase de duração mais curta, em geral suficiente para o exame do fundo de olho (ver Capítulo 9).

Um segundo uso oftalmológico dos fármacos antimuscarínicos é para prevenir a formação de sinequia (aderência) na uveíte e irite. Os preparados de ação mais longa, especialmente a homatropina, são valiosos para essa indicação.

TABELA 8-2 Fármacos antimuscarínicos usados em oftalmologia

Fármaco	Duração do efeito (dias)	Concentração utilizada (%)
Atropina	7-10	0,5-1
Escopolamina	3-7	0,25
Homatropina	1-3	2-5
Ciclopentolato	1	0,5-2
Tropicamida	0,25	0,5-1

C. Distúrbios respiratórios

O uso da atropina tornou-se parte da medicação pré-operatória de rotina quando eram usados anestésicos como o éter, porque esses anestésicos irritantes aumentavam bastante as secreções nas vias respiratórias e eram associados a episódios frequentes de laringoespasmo. A injeção pré-anestésica de atropina ou escopolamina podia prevenir esses efeitos perigosos. A escopolamina também produz amnésia significativa de eventos associados a procedimentos cirúrgicos ou obstétricos, um efeito colateral que era considerado desejável. Por outro lado, retenção urinária e hipomotilidade intestinal após cirurgia com frequência eram exacerbadas por fármacos antimuscarínicos. Os anestésicos inalatórios mais novos são bem menos irritantes para as vias respiratórias.

Os pacientes com **DPOC**, uma condição mais frequente em pacientes mais velhos, sobretudo fumantes crônicos, se beneficiam de broncodilatadores, em especial agentes antimuscarínicos. O **ipratrópio** e o **tiotrópio** (ver Figura 8-2), análogos sintéticos da atropina, são usados como fármacos inalantes na DPOC. A via de administração em aerossol tem a vantagem da concentração máxima no tecido-alvo brônquico com efeitos sistêmicos reduzidos. Essa aplicação é discutida em maior detalhe no Capítulo 20. O tiotrópio tem uma ação broncodilatadora mais longa do que o ipratrópio e pode ser administrado uma vez por dia, porque se dissocia lentamente dos receptores M_3. Ele tem uma $t_{1/2}$ de eliminação terminal de 5 a 6 dias; níveis plasmáticos de equilíbrio são obtidos em cerca de 25 dias com administração única diária. O tiotrópio reduz a incidência de exacerbações da DPOC e é um adjuvante útil para a reabilitação pulmonar ao aumentar a tolerância ao exercício. O reflexo broncoconstritor neural hiperativo presente na maioria dos indivíduos com **asma** é mediado pelo vago, atuando sobre receptores muscarínicos nas células musculares lisas dos brônquios. O ipratrópio e o tiotrópio também são usados como fármacos inalatórios na asma.

D. Distúrbios cardiovasculares

Uma descarga vagal reflexa marcante às vezes acompanha a dor do infarto do miocárdio (p. ex., crise vasovagal) e pode deprimir a função do nodo sinoatrial ou atrioventricular suficientemente para prejudicar o débito cardíaco. A atropina parenteral, ou um fármaco antimuscarínico similar, é a terapia apropriada nessa situação. Raros indivíduos sem outra doença cardíaca detectável têm reflexos do seio carotídeo hiperativos e podem experimentar desfalecimento ou mesmo síncope, como resultado de descarga vagal em resposta à compressão do pescoço, como por exemplo, pelo colarinho apertado. Tais indivíduos podem se beneficiar do uso criterioso de atropina ou de um agente antimuscarínico correlato.

A fisiopatologia influencia a atividade muscarínica também por outros meios. Autoanticorpos circulantes contra a segunda alça extracelular de receptores muscarínicos M_2 cardíacos têm sido detectados em alguns pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e naqueles afligidos pela doença de Chagas causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Pacientes com doença de Graves (hipertireoidismo) também podem ter esses autoanticorpos, que facilitam o desenvolvimento de fibrilação atrial. Esses autoanticorpos exercem ações parassimpatomiméticas no coração que são prevenidas pela atropina. Em animais imunizados com um peptídeo da segunda alça extracelular do receptor M_2, o anticorpo é um modulador alostérico do receptor. Embora

seu papel na patologia das doenças cardíacas seja desconhecido, esses anticorpos devem fornecer pistas da base molecular de ativação de receptores, porque seu sítio de ação difere do local ortostérico onde a acetilcolina se liga (ver Capítulo 2).

E. Distúrbios gastrintestinais

Atualmente, os agentes antimuscarínicos são usados raramente para a doença péptica ulcerosa nos EUA (ver Capítulo 62). Agentes antimuscarínicos propiciam algum alívio no tratamento da diarreia comum do viajante e outras condições de hipermotilidade leve ou autolimitada. Eles são combinados frequentemente com um fármaco antidiarreico opioide, uma terapia muito efetiva. Nessa combinação, entretanto, a dosagem demasiado baixa do fármaco antimuscarínico funciona primariamente para desencorajar o abuso do agente opioide. A combinação clássica de atropina com difenoxilato, um congênere não analgésico da meperidina, está disponível sob muitos nomes, em comprimidos ou líquida (ver Capítulo 62).

F. Distúrbios urinários

A atropina e outros fármacos antimuscarínicos têm sido usados para alívio sintomático no tratamento da urgência urinária causada por transtornos inflamatórios leves da bexiga (Tabela 8-3). Entretanto, uma terapia antimicrobiana específica é essencial na cistite bacteriana. Na bexiga urinária humana, receptores M_2 e M_3 são expressos predominantemente, com o subtipo M_3 mediando a ativação direta da contração. Como no músculo liso intestinal, o subtipo M_2 parece agir indiretamente por inibição do relaxamento por norepinefrina e epinefrina.

Receptores de acetilcolina no urotélio (o revestimento epitelial do trato urinário) e nos nervos aferentes, bem como no músculo detrusor, fornecem uma base ampla para a ação de fármacos antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa. A **oxibutinina**, que é um tanto seletiva quanto a receptores M_3, é usada para aliviar espasmo da bexiga após cirurgia urológica, como prostatectomia. Ela também é valiosa na redução da micção involuntária em pacientes com doença neurológica, como, por exemplo, crianças com meningomielocele. A oxibutinina oral, ou instilação do fármaco na bexiga por cateter, em tais pacientes, parece melhorar a capacidade da bexiga e a continência, e reduzir a infecção e a lesão renal. A oxibutinina aplicada por via transdérmica, ou sua fórmula oral de liberação prolongada, reduz a necessidade de múltiplas doses diárias. O **tróspio**, um antagonista não seletivo, foi aprovado e é comparável em eficácia e efeitos colaterais à oxibutinina. **Darifenacina** e **solifenacina** são antagonistas aprovados recentemente que têm seletividade maior quanto a receptores M_3 do que a oxibutinina ou o tróspio. Elas têm a vantagem da dose única diária por causa de suas meias-vidas longas. A **tolterodina** e a **fesoterodina**, antimuscarínicos M_3-seletivos, estão disponíveis para uso em adultos com incontinência urinária. Possuem muitas das qualidades da darifenacina e solifenacina, e estão disponíveis em comprimidos de liberação prolongada. A conveniência dos fármacos mais novos e de ação mais longa não tem sido acompanhada por melhorias na eficácia geral ou por diminuição dos efeitos colaterais, como boca seca. Um tratamento alternativo para a incontinência urinária refratária a fármacos antimuscarínicos é a injeção intravesical da toxina botulínica tipo A. Está relatado que a toxina botulínica reduz a incontinência urinária por vários meses depois de um único tratamento por interferência com a liberação conjunta de ATP com acetilcolina neuronal (ver Figura 6-3). O bloqueio da ativação de nervos sensoriais no urotélio pelo ATP pode ser responsável por uma grande parte desse efeito da toxina botulínica. No presente, tal abordagem não é uma indicação aprovada pela FDA.

A **imipramina**, um fármaco antidepressivo tricíclico com fortes ações antimuscarínicas, tem sido usada há muito tempo para reduzir a incontinência em pacientes idosos institucionalizados. Tem eficácia moderada, mas causa toxicidade significativa no SNC. A **propiverina**, um agente antimuscarínico mais recente, foi aprovada para esse propósito.

Agentes antimuscarínicos também têm sido usados na urolitíase, para aliviar o espasmo doloroso da musculatura lisa ureteral causado pela passagem do cálculo. Contudo, sua utilidade nessa condição é questionável.

TABELA 8-3 Fármacos antimuscarínicos usados em condições gastrintestinais e geniturinárias

Fármaco	Dosagem habitual
Aminas quaternárias	
Anisotropina	50 mg 3 vezes/dia
Clidínio	2,5 mg 3-4 vezes/dia
Glicopirrolato	1 mg 2-3 vezes/dia
Isopropamida	5 mg 2 vezes/dia
Mepenzolato	25-50 mg 4 vezes/dia
Metantelina	50-100 mg 4 vezes/dia
Metescopolamina	2,5 mg 4 vezes/dia
Oxifenônio	5-10 mg 4 vezes/dia
Propantelina	15 mg 7 vezes/dia
Tridiexetila	25-50 mg 3-4 vezes/dia
Tróspio	30 mg 2 vezes/dia
Aminas terciárias	
Atropina	0,4 mg 3-4 vezes/dia
Darifenacina	7,5 mg/dia
Diciclomina	10-20 mg 4 vezes/dia
Oxibutinina	5 mg 3 vezes/dia
Oxifenciclimina	10 mg 2 vezes/dia
Propiverina	15 mg 2-3 vezes/dia
Escopolamina	0,4 mg 3 vezes/dia
Solifenacina	5 mg/dia
Tolterodina	2 mg 2 vezes/dia

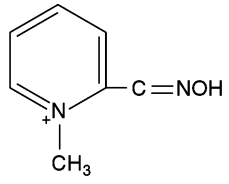
G. Envenenamento colinérgico

O excesso colinérgico grave é uma emergência médica, sobretudo em comunidades rurais onde inseticidas inibidores da colinesterase são bastante usados e em culturas nas quais cogumelos selvagens são ingeridos com frequência. O uso potencial de inibidores da colinesterase como "gases nervosos" na guerra química também requer um conhecimento dos métodos de tratamento do envenenamento agudo (ver Capítulo 58).

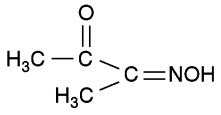
1. Terapia antimuscarínica — Tanto os efeitos nicotínicos quanto muscarínicos dos inibidores da colinesterase podem ser ameaçadores à vida. Infelizmente, não há método efetivo para bloquear diretamente os efeitos nicotínicos da inibição de colinesterase, porque os agonistas *e* antagonistas nicotínicos causam bloqueio da transmissão (ver Capítulo 27). Para reverter os efeitos muscarínicos, um fármaco amina terciária

(não quaternária) deve ser usado (preferivelmente atropina) no tratamento dos efeitos sobre o SNC, bem como dos efeitos periféricos dos inibidores organofosforados. Grandes doses de atropina podem ser necessárias para que se oponham aos efeitos muscarínicos de agentes extremamente potentes, como o paration e os gases nervosos da guerra química: 1 a 2 mg de sulfato de atropina são administrados por via intravenosa a cada 5 a 15 minutos, até que os sinais do efeito (boca seca, reversão de miose) apareçam. O fármaco pode ser administrado muitas vezes, pois os efeitos agudos do inibidor de colinesterase duram de 24 a 48 horas ou mais. Nessa situação potencialmente fatal, até 1 g de atropina por dia pode ser necessário por até 1 mês para controle completo do excesso muscarínico.

2. Compostos regeneradores da colinesterase — Uma segunda classe de compostos, constituída por oximas substituídas capazes de regenerar a enzima ativa a partir do complexo organofosforado-colinesterase, também está disponível para o tratamento do envenenamento organofosforado. Esses agentes oximas incluem a pralidoxima (PAM), a diacetilmonoxima (DAM), a obidoxima e outros.



Pralidoxima



Diacetilmonoxima

Os organofosforados causam fosforilação do grupo OH da serina no sítio ativo da colinesterase. O grupo oxima (=NOH) tem uma afinidade muito alta com o átomo do fósforo, em relação ao qual ele compete com o OH da serina. Essas oximas podem hidrolisar a enzima fosforilada e regenerar a enzima ativa a partir do complexo organofosforado-colinesterase se o complexo não tiver "envelhecido" (ver Capítulo 7). A pralidoxima é o mais estudado — em seres humanos — dos agentes mostrados e o único disponível para uso clínico nos EUA. É mais efetiva na regeneração da colinesterase associada a junções neuromusculares esqueléticas. A pralidoxima e a obidoxima são ineficazes na reversão dos efeitos centrais do envenenamento por organofosforados, porque ambas têm grupos de amônio quaternário com carga positiva que impedem a entrada no SNC. A diacetilmonoxima, por outro lado, atravessa a barreira hematoencefálica e, em animais de laboratório, pode regenerar parte da colinesterase no SNC.

A pralidoxima é administrada por infusão intravenosa, 1 a 2 g durante 15 a 30 minutos. Apesar da probabilidade de envelhecimento do complexo fosfato-enzima, relatos recentes sugerem que a administração de doses múltiplas de pralidoxima ao longo de vários dias é útil na intoxicação grave. Em doses excessivas, a pralidoxima pode induzir fraqueza neuromuscular e outros efeitos colaterais. A pralidoxima *não* é recomendada para a reversão da inibição de acetilcolinesterase por inibidores carbamatos. Detalhes adicionais do tratamento da toxicidade de anticolinesterase são dados no Capítulo 58.

Uma terceira abordagem à proteção contra a inibição excessiva da colinesterase é o *pré-tratamento* com inibidores reversíveis da enzima para impedir a ligação do inibidor organofosforado irreversível. Essa profilaxia é obtida com a piridostigmina, mas reservada a situações em que se prevê envenenamento potencialmente letal, como, por exemplo, em caso de guerra química (ver Capítulo 7). O uso simultâneo de atropina é necessário ao controle do excesso muscarínico.

O **envenenamento por cogumelos** tem sido dividido tradicionalmente nos tipos de início rápido e retardado. O tipo de início rápido em geral é aparente em 30 minutos a 2 horas após a ingestão dos cogumelos e pode ser causado por uma variedade de toxinas. Algumas dessas provocam um simples embaraço gástrico; outras podem ter efeitos semelhantes ao dissulfiram; algumas causam alucinações; uns poucos cogumelos (p. ex., espécies de *Inocybe*) podem produzir sinais de excesso muscarínico: náuseas, vômitos, diarreia, urgência urinária, sudorese, salivação e, às vezes, constrição brônquica. A atropina parenteral, 1 a 2 mg, é o tratamento efetivo em tais intoxicações. Apesar de seu nome, o *Amanita muscaria* contém não apenas muscarina (o alcaloide foi nominado por causa do cogumelo), mas também vários outros alcaloides, inclusive agentes antimuscarínicos, e a ingestão de *A. muscaria* com frequência causa sinais de envenenamento por atropina, e não de excesso de muscarina.

O envenenamento por cogumelos de efeito retardado, geralmente causado por *Amanita phalloides, A. virosa, Galerina autumnalis* ou *G. marginata*, manifesta seus primeiros sintomas 6 a 12 horas depois da ingestão. Embora os sintomas iniciais geralmente incluam náuseas e vômitos, a toxicidade principal envolve lesão celular hepática e renal por amatoxinas que inibem a RNA-polimerase. A atropina não tem valor algum nessa forma de envenenamento por cogumelos (ver Capítulo 58).

H. Outras aplicações

A hiperidrose (sudorese excessiva) algumas vezes é reduzida por agentes antimuscarínicos. Contudo, o alívio é incompleto na melhor das hipóteses, provavelmente porque em geral estão envolvidas glândulas apócrinas e não écrinas.

Efeitos colaterais

O tratamento com atropina ou seus congêneres direcionado para um sistema orgânico quase sempre induz efeitos indesejáveis em outros sistemas. Assim, midríase e cicloplegia são efeitos colaterais quando um agente antimuscarínico é usado para reduzir secreção ou motilidade gastrintestinal, embora sejam efeitos terapêuticos quando o fármaco é utilizado em oftalmologia.

Em concentrações mais altas, a atropina causa bloqueio de todas as funções parassimpáticas. Entretanto, é um fármaco notavelmente seguro *em adultos*. O envenenamento por atropina tem ocorrido como resultado de tentativa de suicídio, mas a maioria dos casos deve-se a tentativas de induzir alucinações. Os indivíduos intoxicados manifestam boca seca, midríase, taquicardia, pele quente e ruborizada, agitação e delírio por cerca de 1 semana. A temperatura corporal tende a se elevar. Esses efeitos são memorizados no adágio "*dry as a bone, blind as a bat, red as a beet, mad as a hatter*" ("seco como um osso, cego como um morcego, vermelho como uma beterraba e louco como um chapeleiro").

Infelizmente, as crianças, em especial lactentes, são muito sensíveis aos efeitos hipertérmicos da atropina. Embora haja recuperação mesmo após a administração acidental de mais de 400 mg, doses tão pequenas como 2 mg têm causado mortes.

Portanto, a atropina deve ser considerada um fármaco altamente perigoso quando a dose excessiva ocorre em lactentes ou crianças maiores.

As doses excessivas de atropina ou seus congêneres geralmente são tratadas de modo sintomático (ver Capítulo 58). Especialistas em controle de envenenamentos desencorajam o uso de fisostigmina ou de outro inibidor de colinesterase para reverter os efeitos da dose excessiva de atropina, porque o tratamento sintomático é mais efetivo e menos perigoso. Quando se julga que a fisostigmina é necessária, doses *pequenas* são dadas *lentamente* por via intravenosa (1 a 4 mg em adultos, 0,5 a 1 mg em crianças). O tratamento sintomático pode requerer o controle da temperatura com cobertores para o resfriamento e das convulsões com diazepam.

A intoxicação causada por altas doses de fármacos antimuscarínicos quaternários está associada a todos os sinais de bloqueio parassimpático periférico, mas poucos ou nenhum dos efeitos da atropina no SNC. Entretanto, esses fármacos mais polares podem causar bloqueio ganglionar significativo, com hipotensão ortostática acentuada (ver adiante). O tratamento dos efeitos antimuscarínicos, se necessário, é feito com um inibidor de colinesterase quaternário, como a neostigmina. O controle da hipotensão pode necessitar da administração de um fármaco simpatomimético, como a fenilefrina.

Evidências recentes indicam que alguns fármacos de ação central (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes ansiolíticos) com ações antimuscarínicas prejudicam a memória e a cognição em pacientes idosos.

Contraindicações

As contraindicações ao uso de fármacos antimuscarínicos são relativas, não absolutas. O excesso muscarínico óbvio, em especial o causado por inibidores da colinesterase, sempre pode ser tratado com atropina.

Os fármacos antimuscarínicos são contraindicados em pacientes com glaucoma, sobretudo no glaucoma de ângulo fechado. Mesmo o uso sistêmico de doses moderadas pode precipitar o fechamento do ângulo (e o glaucoma agudo) em pacientes com câmaras anteriores rasas.

Em homens idosos, os fármacos antimuscarínicos devem ser usados sempre com cautela e evitados naqueles com história de hiperplasia prostática.

Como tornam mais lento o esvaziamento gástrico, os fármacos antimuscarínicos podem *aumentar* os sintomas em pacientes com úlcera gástrica. Agentes antimuscarínicos não seletivos nunca devem ser usados no tratamento ds doença ácido-péptica (ver Capítulo 62).

■ FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

Os agentes bloqueadores ganglionares bloqueiam competitivamente a ação da acetilcolina e de agonistas similares em receptores nicotínicos de gânglios autonômicos, tanto parassimpáticos quanto simpáticos. Alguns membros do grupo também bloqueiam o canal iônico que tem como portão o colinoceptor nicotínico. Os fármacos bloqueadores ganglionares são

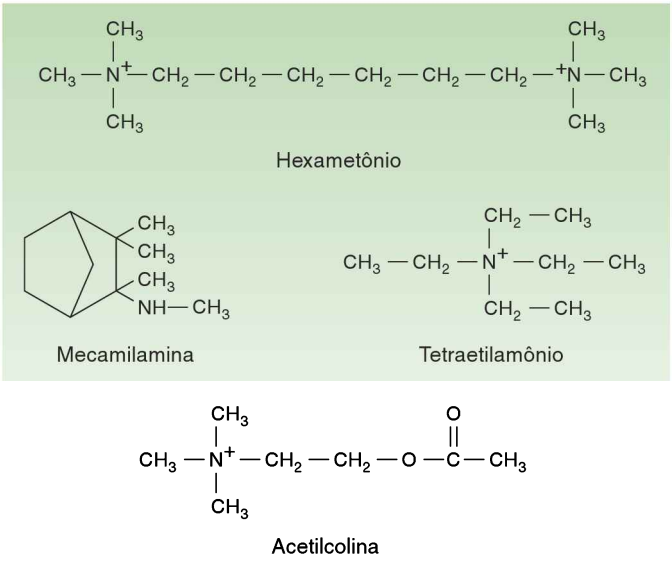


FIGURA 8-6 Alguns fármacos bloqueadores ganglionares. A acetilcolina é mostrada para referência.

importantes e utilizados na pesquisa farmacológica e fisiológica, porque bloqueiam todo o efluxo autonômico. Entretanto, sua falta de seletividade lhes confere um espectro tão amplo de efeitos indesejáveis que têm uso clínico limitado.

Química e farmacocinética

Todos os fármacos bloqueadores ganglionares de interesse são aminas sintéticas. O **tetraetilamônio** (**TEA**), o primeiro a ser reconhecido por tal ação, tem uma duração de efeito muito curta. O **hexametônio** (“**C6**”) foi desenvolvido e introduzido clinicamente como o primeiro fármaco efetivo para manejo de hipertensão. Conforme mostrado na Figura 8-6, há uma relação óbvia entre as estruturas do agonista de acetilcolina e dos antagonistas nicotínicos tetraetilamônio e hexametônio. O decametônio, o análogo “C10” do hexametônio, é um agente bloqueador neuromuscular despolarizante.

A **mecamilamina**, uma amina secundária, foi desenvolvida para melhorar o grau e a extensão de absorção do trato gastrintestinal, porque os compostos bloqueadores ganglionares aminas quaternárias eram absorvidos mal e erraticamente após administração oral. O **trimetafano**, um bloqueador ganglionar de ação curta, é inativo por via oral e administrado por infusão intravenosa.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os receptores nicotínicos ganglionares, como aqueles da junção neuromuscular do músculo esquelético, estão sujeitos a bloqueio, tanto despolarizante quanto não despolarizante (ver Capítulos 7 e 27). A própria nicotina, a carbamilcolina e, até mesmo, a acetilcolina (se amplificada por um inibidor de colinesterase) podem produzir bloqueio ganglionar despolarizante.

Os fármacos usados atualmente como bloqueadores ganglionares são classificados como antagonistas competitivos não despolarizantes. Entretanto, o hexametônio na verdade produz a maior parte de seu bloqueio por ocupação de sítios dentro

do canal iônico nicotínico ou sobre o mesmo, e não ocupando o colinoceptor em si. Em contraste, o trimetafano parece bloquear o receptor nicotínico, e não o poro do canal. O bloqueio pode ser superado pelo aumento da concentração de um agonista, por exemplo, acetilcolina.

B. Efeitos em sistemas orgânicos

1. Sistema nervoso central — A mecamilamina, ao contrário dos agentes aminas quaternárias e do trimetafano, cruza a barreira hematoencefálica e penetra de imediato no SNC. Sedação, tremores, movimentos coreiformes e aberrações mentais têm sido relatados como efeitos da mecamilamina.

2. Olho — Os fármacos bloqueadores ganglionares causam uma cicloplegia previsível com perda de acomodação, porque o músculo ciliar recebe inervação primariamente do sistema nervoso parassimpático. O efeito sobre a pupila não é previsto com facilidade, visto que a íris recebe inervação simpática (mediando a dilatação pupilar) e parassimpática (mediando a constrição pupilar). O bloqueio ganglionar causa dilatação moderada da pupila, com frequência porque o tônus parassimpático geralmente domina esse tecido.

3. Sistema cardiovascular — Os vasos sanguíneos recebem sobretudo fibras vasoconstritoras do sistema nervoso simpático; portanto, o bloqueio ganglionar causa uma diminuição acentuada do tônus arteriolar e venomotor. A pressão sanguínea pode cair precipitadamente, porque tanto a resistência vascular periférica quanto o retorno venoso estão menores (ver Figura 6-7). A hipotensão é bastante acentuada na posição de pé (hipotensão ortostática ou postural), porque os reflexos posturais que normalmente impedem o acúmulo venoso de sangue estão bloqueados.

Os efeitos cardíacos incluem contratilidade diminuída e, como o nodo sinoatrial geralmente é dominado pelo sistema nervoso parassimpático, uma taquicardia moderada.

4. Trato gastrintestinal — A secreção é reduzida, embora não o bastante para tratamento efetivo da doença péptica. A motilidade é inibida profundamente, e a obstipação, acentuada.

5. Outros sistemas — A musculatura lisa geniturinária depende em parte da inervação autonômica para a função normal. Portanto, o bloqueio ganglionar causa hesitação na micção e pode precipitar retenção urinária em homens com hiperplasia prostática. A função sexual é dificultada, pois a ereção e a ejaculação podem ser impedidas por doses moderadas.

A sudorese termorreguladora é reduzida pelos fármacos bloqueadores ganglionares. Entretanto, a hipertermia não consiste em um problema, exceto em ambientes muito quentes, porque a vasodilatação cutânea geralmente é suficiente para manter uma temperatura corporal normal.

6. Resposta a fármacos autonômicos — Os pacientes que utilizam fármacos bloqueadores ganglionares são totalmente responsivos a fármacos autonômicos que atuam sobre receptores muscarínicos, α e β-adrenérgicos, porque esses receptores de células efetoras não são bloqueados. Na verdade, as respostas podem ser exageradas, ou mesmo revertidas (p. ex., a norepinefrina administrada por via intravenosa talvez cause taquicardia em vez de bradicardia), porque os reflexos homeostáticos, que normalmente moderam as respostas autonômicas, estão ausentes.

Aplicações clínicas e toxicidade

Os bloqueadores ganglionares são usados com pouca frequência, porque agentes bloqueadores autonômicos mais seletivos estão disponíveis. A mecamilamina bloqueia receptores nicotínicos centrais e tem sido defendida como um possível adjuvante do adesivo de nicotina transdérmico para reduzir a ânsia por nicotina em pacientes que tentam deixar de fumar. O trimetafano é usado ocasionalmente no tratamento de emergências hipertensivas e do aneurisma dissecante da aorta; na produção de hipotensão, que pode ser de valor em neurocirurgia para a redução de sangramento no campo operatório, e no tratamento de pacientes submetidos à terapia eletroconvulsiva. A toxicidade dos fármacos bloqueadores ganglionares limita-se aos efeitos autonômicos já descritos. Para a maioria dos pacientes, esses efeitos são intoleráveis, exceto para uso agudo.

RESUMO Fármacos com ações anticolinérgicas

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS PARA CINETOSE				
• Escopolamina	Mecanismo desconhecido no SNC	Reduz vertigem, náuseas pós-operatórias	Prevenção da cinetose e de náuseas e vômitos pós-operatórios	Adesivo transdérmico usado para cinetose • Injeção IM para uso pós-operatório • *Toxicidade:* Taquicardia, visão turva, xerostomia, delírio • *Interações:* Com outros antimuscarínicos
DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS				
• Diciclomina	Antagonismo competitivo em receptores M_3	Reduz atividade de músculos lisos e secretora do intestino	Síndrome do intestino irritável, diarreia leve	Disponível em fórmulas orais e parenterais • $t_{1/2}$ curta, mas ação dura até 6 horas • *Toxicidade:* Taquicardia, confusão, retenção urinária, aumento da pressão intraocular • *Interações:* Com outros antimuscarínicos
• *Hiosciamina: Duração de ação mais longa*				
• *Glicopirrolato: Semelhante à diciclomina*				
OFTALMOLOGIA				
Atropina	Antagonismo competitivo em todos os receptores M	Causa midríase e cicloplegia	Exame da retina; prevenção de sinequias após cirurgia	Usada como colírio • ação longa (5 a 6 dias) • *Toxicidade:* Pressão intraocular aumentada no glaucoma de ângulo fechado • *Interações:* Com outros antimuscarínicos
• *Escopolamina: Início de ação mais rápido que atropina*				
• *Homatropina: Duração de ação mais curta (12 a 24 horas)*				
• *Ciclopentolato: Duração de ação mais curta (3 a 6 horas)*				
• *Tropicamida: Duração de ação mais curta (15 a 60 minutos)*				
RESPIRATÓRIO (ASMA, DPOC)				
Ipratrópio	Antagonista competitivo, não seletivo, em receptores M	Reduz ou previne broncospasmo	Prevenção e alívio de episódios agudos de broncospasmo	Bomba de aerossol, até 4 vezes/dia • *Toxicidade:* Xerostomia, tosse • *Interações:* Com outros antimuscarínicos
• *Tiotrópio: Duração de ação mais longa; usado 4 vezes/dia*				
URINÁRIO				
• Oxibutinina	Antagonista muscarínico levemente seletivo para M_3	Reduz o tônus do músculo liso detrusor, espasmos	Incontinência com urgência; espasmos pós-operatórios	Oral, IV, formulações em adesivo • *Toxicidade:* Taquicardia, obstipação, aumento da pressão intraocular, xerostomia • Adesivo: Prurido • *Interações:* Com outros antimuscarínicos
• *Darifenacina, solifenacina e tolterodina: Aminas terciárias com seletividade um tanto maior para receptores M_3*				
• *Tróspio: Amina quaternária com menos efeito no SNC*				
INTOXICAÇÃO COLINÉRGICA				
• Atropina	Antagonista competitivo não seletivo de todos os receptores muscarínicos no SNC e periférico	Bloqueia o excesso muscarínico em glândulas exócrinas, coração, músculo liso	Antídoto obrigatório para intoxicação grave por inibidor de colinesterase	Infusão intravenosa até que apareçam sinais antimuscarínicos • continuar o quanto for necessário • *Toxicidade:* Insignificante enquanto continue a inibição de AChE
• Pralidoxima	Afinidade muito alta pelo átomo do fósforo mas não penetra no SNC	Regenera a AChE ativa; pode aliviar o bloqueio na placa terminal do músculo esquelético	Antídoto utilizado para fase inicial (48 h) de intoxicação por inibidor de colinesterase	Intravenosa a cada 4 a 6 horas • *Toxicidade:* Pode causar fraqueza muscular em dose excessiva

AChE, acetilcolinesterase; SNC, sistema nervoso central; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

ANTIMUSCARÍNICOS*

Atropina
Oral: comprimidos com 0,4 e 0,6 mg
Parenteral: 0,05, 0,1, 0,4, 0,5, 1 mg/mL para injeção; Alternativa: 0,25, 0,5, 2 mg autoinjetor
Oftálmica: gotas a 0,5, 1, 2%; unguentos a 0,5, 1%

Alcaloides da beladona, extrato ou tintura
Oral: líquido a 0,27-0,33 mg/mL

Clidínio
Oral: cápsulas 2,5, 5 mg

Ciclopentolato
Oftálmico: solução a 0,5, 1, 2%

Darifenacina
Oral: comprimidos 7,5, 15 mg (liberação prolongada)

Diciclomina
Oral: cápsulas 10, 20 mg; comprimidos 20 mg, xarope 10 mg/5 mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IM

Escopolamina
Oral: comprimidos 0,4 mg
Parenteral: 0,4 mg/mL para injeção
Oftálmico (Isopto Hioscina): solução a 0,25%
Transdérmico: adesivo 1,5 mg (libera 0,5 mg/24 h); adesivo de liberação prolongada (0,33 mg/24 h)

Fesoterodina
Oral: comprimidos liberação prolongada 4, 8 mg

Flavoxato
Oral: comprimidos 100 mg

Glicopirrolato
Oral: comprimidos 1 e 2 mg
Parenteral: 0,2 mg/mL para injeção

Homatropina
Oftálmico, solução a 2,5%

Hiosciamina
Oral: comprimidos 0,125, 0,25 mg; cápsulas de liberação prolongada 0,375, 0,75 mg; elixir e solução oral 0,125 mg/mL
Parenteral: 0,5 mg/mL para injeção

Ipratrópio
Aerossol: inalador com 200 doses calibradas (0,17 mg/dose)
Solução para nebulizador: 0,02%
Spray nasal: 0,03, 0,06%

Mepenzolato
Oral: comprimidos 25 mg

Metantelina
Oral: comprimidos 50 mg

Metescopolamina
Oral: comprimidos 2,5 e 5 mg

Oxibutinina
Oral: comprimidos 5 mg; comprimidos de liberação prolongada 5 e 10 mg; adesivo (3,9 mg/dia); xarope 5 mg/5 mL
Tópico: gel a 10%

Propantelina
Oral: comprimidos 7,5 e 15 mg

Solifenacina
Oral: comprimidos 5 e 10 mg

Tiotrópio
Aerossol: comprimido 18 µg para inalador

Tolterodina
Oral: comprimidos 1 e 2 mg; cápsulas de liberação prolongada 2 e 4 mg

Tridiexetila
Oral: comprimidos 25 mg

Tropicamida
Oftálmico:gotas 0,5, 1%

Tróspio
Oral: comprimidos 20 mg; cápsulas de liberação prolongada 60 mg
Supositórios: 0,75 e 1,0mg
Parenteral: 0,6 mg/mL

BLOQUEADORES GANGLIONARES

Mecamilamina
Oral: comprimidos 2,5 e 10 mg

Trimetafano
Parenteral: 50 mg/mL

REGENERADOR DE COLINESTERASE

Pralidoxima
Parenteral: ampola de 1 g com 20 mL de diluente para administração IV; autoinjetor com 600 mg em 2 mL

*Os fármacos antimuscarínicos usados no parkinsonismo estão listados no Capítulo 28.

REFERÊNCIAS

Aihaara T et al.: Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M_3 and M_5 but not M_1 muscarinic acetylcholine receptors in mice. Am J Physiol 2005;288:G1199.

Andersson KE: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. Lancet Neurol 2004;3:46.

Brodde OE et al.: Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. Basic Res Cardiol 2001;96:528.

Carrière I et al.: Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. Arch Intern Med 2009;169:1317.

Casaburi R et al.: Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005;127:809.

Casarosa P et al.: The constitutive activity of the human muscarinic M3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics. J Pharmacol Exp Ther 2010;333:201.

Chapple CR et al.: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. Eur Urol 2005;48:464.

Fowler CJ et al.: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 2008: 9:453.

Fukusaki M et al.: Effects of controlled hypotension with sevoflurane anesthesia on hepatic function of surgical patients. Eur J Anaesthesiol 1999;16:111.

Hegde SS: Muscarinic receptors in the bladder: From basic research to therapeutics. Br J Pharmacol 2006;147:S80.

Kranke P et al.: The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. Anesth Analg 2002;95:133.

Lawrence GW et al.: Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. J Pharmacol Exp Ther 2010;334:1080.

Moreland RB et al.: Emerging pharmacologic approaches for the treatment of lower urinary tract disorders. J Pharm Exp Ther 2004;308:797.

Olson K: Mushrooms. In: Olson K (editor). *Poisoning & Drug Overdose*, 5th ed. McGraw-Hill, 2007.

Petrides G et al.: Trimethaphan (Arfonad) control of hypertension and tachycardia during electroconvulsive therapy: A double-blind study. J Clin Anesth 1996;8:104.

Profita M et al.: Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors, and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. J Pharmacol Exp Ther 2009;329:753.

Stavrakis S et al.: Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. J Am Coll Cardiol 2009;54:1309.

Xie G et al.: Cholinergic agonist-induced pepsinogen secretion from murine gastric chief cells is mediated by M_1 and M_3 muscarinic receptors. Am J Physiol 2005;289:G521.

Young JM et al.: Mecamylamine: New therapeutic uses and toxicity/risk profile. Clin Ther 2001;23:532.

Zhang L et al.: A missense mutation in the CHRM2 gene is associated with familial dilated cardiomyopathy. Circ Res 2008;102:1426.

Tratamento do envenenamento por anticolinesterase

Jokanovic M: Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. Toxicol Lett 2009;190:107.

Newmark J: Nerve agents: Pathophysiology and treatment of poisoning. Semin Neurol 2004:24:185.

Thiermann H et al.: Pharmacokinetics of obidoxime in patients poisoned with organophosphorus compounds. Toxicol Lett 2010;197:236.

Weinbroum AA: Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. Br Med Bull 2005;72:119.

Worek R et al.: Recent advances in evaluation of oxime efficacy in nerve agent poisoning by in vitro analysis. Toxicol Appl Pharmacol 2007;219:226.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os sintomas de JH com frequência são exibidos por pacientes após prostatectomia para alívio de obstrução significativa do fluxo vesical. Incontinência com urgência pode ocorrer em pacientes cuja hipertrofia prostática causou instabilidade do músculo detrusor. Ele deve ser alertado de que a incontinência urinária e a frequência urinária podem diminuir com o tempo após a prostatectomia, quando regredir a instabilidade do músculo detrusor. Talvez auxilie o paciente a administração diária de um só comprimido de liberação prolongada de tolterodina (4 mg/dia) ou oxibutinina (5 a 10 mg/dia). Um adesivo transdérmico de oxibutinina (3,9 mg/dia) também está disponível.

CAPÍTULO

9

Agonistas adrenoceptores e fármacos simpatomiméticos

Italo Biaggioni, M.D., e David Robertson, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 68 anos de idade queixa-se de leveza na cabeça ao se levantar, que piora após refeições e em ambientes quentes. Os sintomas começaram cerca de 4 anos atrás e progrediram lentamente até o ponto de incapacitá-lo. Ele desmaia várias vezes, mas sempre recobra a consciência quase imediatamente após a queda. A recapitulação dos sintomas revela piora discreta da constipação, retenção urinária desproporcional ao tamanho da próstata e diminuição da sudorese. Afora isso, esse homem é sadio, sem história de hipertensão, diabetes nem doença de Parkinson. Por causa da retenção urinária, ele foi medicado com o α_1-antagonista tansulosina, mas não pôde tolerá-lo em razão de piora da hipotensão ortostática. O exame físico revelou uma tensão arterial de 167/84 mmHg em decúbito dorsal e 106/55 mmHg em posição ortostática. Houve um aumento compensador inadequado da frequência cardíaca (de 84 para 88 bpm), considerando-se o grau de hipotensão ortostática. O exame físico não é digno de nota, sem evidências de neuropatia periférica nem aspectos parkinsonianos. Os exames laboratoriais são negativos, exceto pela norepinefrina plasmática, que está baixa, em 98 pg/mL (o normal é 250 a 400 pg/mL, para essa idade). Foi feito um diagnóstico de insuficiência autonômica pura, com base no quadro clínico e na ausência de fármacos que induzam à hipotensão ortostática e de doenças comumente associadas à neuropatia autonômica (p. ex., diabetes, doença de Parkinson). Que precauções este paciente deve observar ao usar fármacos simpatomiméticos? Esses fármacos podem ser usados em seu tratamento?

O sistema nervoso simpático é um regulador importante de quase todos os sistemas orgânicos. Isso fica bastante evidente na regulação da pressão sanguínea. Como ilustrado no estudo de caso, o sistema nervoso autonômico é crucial para a manutenção da pressão sanguínea, mesmo em situações de estresse relativamente pequeno (p. ex., o estresse gravitacional da posição ortostática).

Os efeitos finais da estimulação simpática são mediados por liberação da norepinefrina (noradrenalina) de terminais nervosos, a qual então ativa adrenoceptores em sítios pós-sinápticos (ver Capítulo 6). Além disso, em resposta a uma variedade de estímulos, como o estresse, a medula suprarrenal libera epinefrina (adrenalina), que é transportada no sangue aos tecidos-alvo. Em outras palavras, a epinefrina age como um hormônio, ao passo que a norepinefrina atua como um neurotransmissor.

Os fármacos que mimetizam as ações da epinefrina ou norepinefrina têm sido denominados **fármacos simpatomiméticos**. Os simpatomiméticos são agrupados pelo modo de ação e pelo espectro de receptores que ativam. Alguns desses fármacos (p. ex., norepinefrina e epinefrina) são agonistas *diretos*, isto é, interagem diretamente com adrenoceptores e os ativam. Outros são agonistas *indiretos*, porque suas ações dependem de sua capacidade de aumentar as ações de catecolaminas endógenas. Esses agentes indiretos têm um dos dois seguintes mecanismos diferentes: podem (1) deslocar catecolaminas armazenadas da terminação nervosa adrenérgica (p. ex., o mecanismo de ação da tiramina) ou (2) diminuir a depuração de norepinefrina liberada, por (2a) inibição da recaptação de catecolaminas já liberadas (p. ex., o mecanismo de ação da cocaína e dos antidepressivos tricíclicos) ou pelo (2b) impedimento do metabolismo enzimático da norepinefrina (inibidores da monoaminoxidase e catecol-*O*-metiltransferase). Alguns fármacos têm ações tanto diretas quanto indiretas. Ambos os tipos de simpatomiméticos, diretos e indiretos, causam finalmente ativação de adrenoceptores, levando a

* Os autores agradecem aos Drs. Vsevolod Gurevich e Randy Blakely pela ajuda com os comentários.

alguns ou todos os efeitos característicos das catecolaminas endógenas.

Os efeitos farmacológicos dos agonistas diretos dependem da via de administração, de sua afinidade relativa por subtipos de adrenoceptores, e da expressão relativa desses subtipos de receptores em tecidos-alvo. Os efeitos farmacológicos dos simpatomiméticos indiretos são maiores em condições de atividade simpática aumentada e armazenagem e liberação de norepinefrina.

■ FARMACOLOGIA MOLECULAR SUBJACENTE ÀS AÇÕES DE FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Os efeitos das catecolaminas são mediados por receptores de superfície celular. Os adrenoceptores são típicos receptores acoplados à proteína G (GPCR; ver Capítulo 2). A proteína receptora tem um termo final N extracelular, atravessa a membrana sete vezes (domínios transmembrana), formando três alças extracelulares e três intracelulares, e tem um termo final C intracelular (Figura 9-1). Os receptores ligados à proteína G são acoplados por proteínas G às várias proteínas efetoras cujas atividades são reguladas por aqueles receptores. Cada proteína G é um heterotrímero composto de subunidades α, β e γ. As proteínas G são classificadas com base em suas subunidades α distintivas. Entre as proteínas G de importância particular para a função adrenoceptora estão incluídas G_s, estimuladora da adenililciclase; G_i e G_o, inibidoras da adenililciclase, e G_q e G_{11}, que acoplam receptores α à fosfolipase C. A ativação de receptores acoplados à proteína G por catecolaminas promove a dissociação do difosfato de guanosina (GDP) da subunidade α da proteína G apropriada. O trifosfato de guanosina (GTP), então, liga-se a essa proteína G, e a subunidade α dissocia-se da unidade β-γ. A subunidade α ligada ao GTP ativada regula, então, a atividade de seu efetor. Os efetores de subunidades α ativadas por adrenoceptor incluem adenililciclase, GMPc fosfodiesterase, fosfolipase C e canais iônicos. A subunidade α é inativada por hidrólise do GTP ligado a GDP e fosfato, e pela reassociação subsequente da subunidade α com a subunidade β-γ. As subunidades β-γ têm efeitos independentes adicionais, atuando sobre uma variedade de efetores, como canais iônicos e enzimas.

Os adrenoceptores, de início, foram caracterizados farmacologicamente, com os receptores α tendo as potências comparativas epinefrina ≥ norepinefrina >> isoproterenol, e os receptores β, tendo as potências comparativas isoproterenol > epinefrina ≥ norepinefrina. O desenvolvimento de antagonistas seletivos revelou a presença de subtipos desses receptores, sendo então caracterizados por clonagem molecular. Sabe-se agora que genes particulares codificam os subtipos de receptores listados na Tabela 9-1.

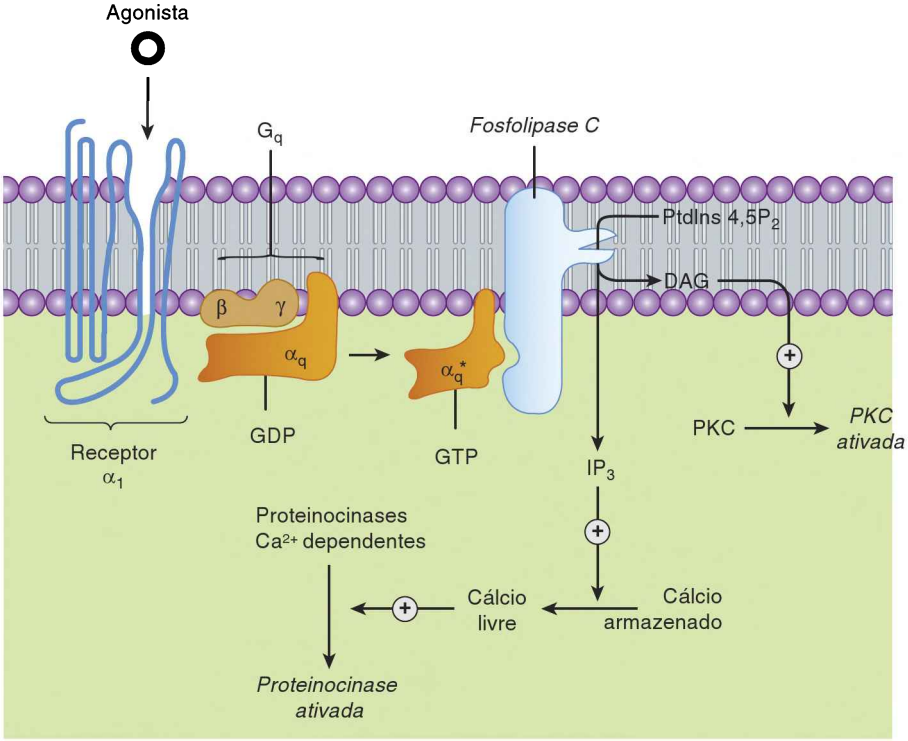


FIGURA 9-1 Ativação de respostas α_1. Estimulação de receptores α_1 por catecolaminas leva à ativação de uma proteína de acoplamento G_q. A subunidade α ativada (α_q^*) desta proteína ativa o efetor, fosfolipase C, o que leva à liberação de IP_3 (trifosfato de inositol 1, 4, 5) e DAG (diacilglicerol) do difosfato de fosfatidilinositol (PtdIns 4, 5P_2). O IP_3 estimula a liberação de estoques sequestrados de cálcio, levando a uma concentração aumentada de Ca^{2+} citoplasmático. O Ca^{2+} pode então ativar proteinocinases Ca^{2+} dependentes, que por sua vez fosforilam seus substratos. O DAG ativa a proteinocinase C (PKC). GTP, trifosfato de guanosina; DPG, difosfato de guanosina. Ver o texto para efeitos adicionais da ativação de receptor α_1.

TABELA 9-1 Tipos e subtipos de adrenoceptores

Receptor	Agonista	Antagonista	Proteína G	Efeitos	Gene no cromossomo
Tipo α_1	Fenilefrina	Prazosina	G_q	↑ IP_3, DAG comum a todos	
α_{1A}					C8
α_{1B}					C5
α_{1D}					C20
Tipo α_2	Clonidina	Ioimbina	G_i	↓ AMPc comum a todos	
α_{2A}	Oximetazolina				C10
α_{2B}		Prazosina			C2
α_{2C}		Prazosina			C4
Tipo β	Isoproterenol	Propranolol	G_s	↑ AMPc comum a todos	
β_1	Dobutamina	Betaxolol			C10
β_2	Salbutamol	Butoxamina			C5
β_3					C8
Tipo dopamina	Dopamina				
D_1	Fenoldopam		G_s	↑AMPc	C5
D_2	Bromocriptina		G_i	↓AMPc	C11
D_3		Clozapina	G_i	↓AMPc	C3
D_4			G_i	↓AMPc	C11
D_5			G_s	↑AMPc	C4

Da mesma forma, a catecolamina endógena dopamina produz uma variedade de efeitos biológicos mediados por interações com receptores específicos da dopamina (Tabela 9-1). Esses receptores são distintos dos receptores α e β, e particularmente importantes no cérebro (ver Capítulos 21 e 29) e nas vasculaturas esplâncnica e renal. A clonagem molecular já identificou vários genes distintos, codificando cinco subtipos de receptores, dois receptores semelhantes a D_1 (D_1 e D_5) e três semelhantes a D_2 (D_2, D_3 e D_4). Ocorre complexidade adicional por causa da presença de íntrons dentro da região de codificação dos genes receptores semelhantes a D_2, o que possibilita a combinação alternativa dos éxons nesse subtipo importante. Há variação polimórfica extensa no gene receptor humano D_4. Esses subtipos podem ter importância para a compreensão da eficácia e efeitos adversos dos novos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 29).

Tipos de receptor

A. Receptores α

Os receptores α_1 são acoplados por meio de proteínas G na família G_q à fosfolipase C. Esta enzima faz a hidrólise de polifosfoinositídeos, levando à formação de **trifosfato-1,4,5 de inositol (IP_3)** e **diacilglicerol (DAG)** (Tabela 9-1, Figura 9-1). O IP_3 promove a liberação de Ca^{2+} sequestrado de depósitos intracelulares, o que aumenta a concentração citoplasmática de Ca^{2+} e a ativação de várias proteinocinases cálcio dependentes. A ativação desses receptores também pode aumentar o influxo de cálcio através da membrana plasmática da célula. O IP_3 é desfosforado sequencialmente, o que leva, por fim, à formação de inositol livre. O DAG ativa a proteinocinase C, que modula a atividade de muitas vias de sinalização. Além disso, receptores α_1 ativam vias de transdução de sinal que foram descritas originalmente para receptores de peptídeo de fator de crescimento que ativam tirosinocinases. Por exemplo, tem sido verificado que receptores α_1 ativam cinases ativadas por mitógenos (MAP cinases) e polifosfoinositol-3-cinase (PI-3-cinase). Essas vias podem ter importância para a estimulação de crescimento e proliferação celular mediados por receptores α_1, por meio de regulação da expressão do gene.

Os receptores α_1 inibem a atividade da adenililciclase e causam a diminuição dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A inibição da atividade de adenililciclase mediada por receptor α_2 é transduzida pela proteína reguladora inibidora G_i (Figura 9-2). É provável que não somente α_1, mas também as subunidades β-γ de G_i contribuam para a inibição da adenililciclase. Os receptores α_2 usam outras vias de sinalização, inclusive regulação de atividades de canal iônico e de enzimas importantes envolvidas na transdução de sinais. Realmente, alguns dos efeitos de adrenoceptores α_2 não dependem de sua capacidade de inibir a adenililciclase; por exemplo, os agonistas de receptores α_2 causam agregação plaquetária e uma diminuição dos níveis de AMPc das plaquetas, mas não está claro se a agregação resulta da diminuição de AMPc ou de outros mecanismos que envolvem efetores regulados por G_i.

B. Receptores β

A ativação de todos os três subtipos de receptor (β_1, β_2 e β_3) resulta em estimulação de adenililciclase e aumento da conversão de trifosfato de adenosina (ATP) em AMPc (Tabela 9-1,

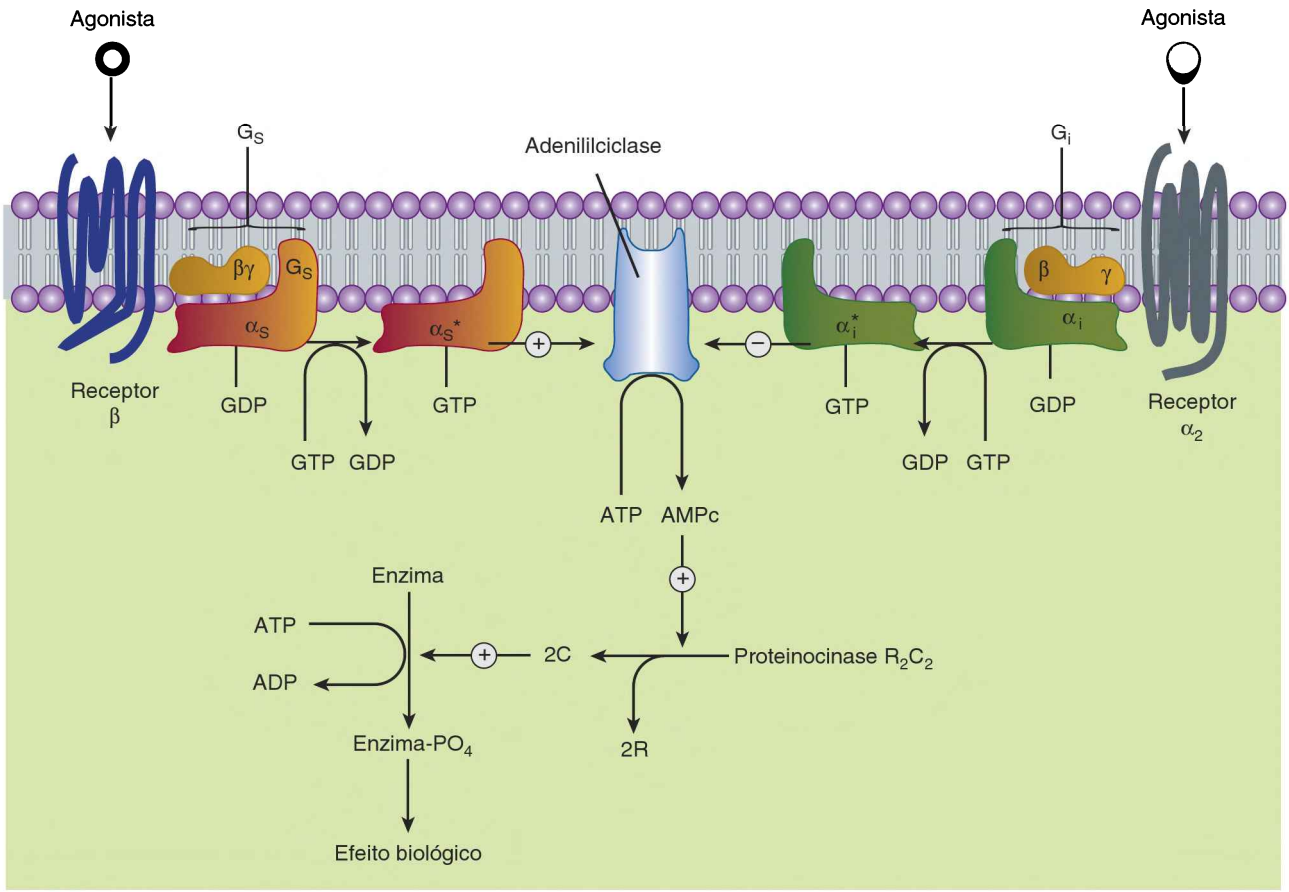


FIGURA 9-2 Ativação e inibição da adenililciclase por agonistas que se ligam a receptores de catecolamina. A ligação a adrenoceptores β estimula a adenililciclase por ativação da proteína G estimuladora, G_s, que leva à dissociação de sua subunidade α carregada com GTP. Esta subunidade ativada α_s ativa diretamente a adenililciclase, resultando em um aumento de velocidade da síntese de AMPc. Ligantes de adrenoceptor α_2 inibem a adenililciclase por causar dissociação da proteína G inibidora, G_i, em suas subunidades; i.e., uma subunidade ativada α_1 carregada com GTP e uma unidade β-γ. O mecanismo pelo qual essas subunidades inibem a adenililciclase é incerto. O AMPc liga-se à subunidade reguladora (*R*) da proteinocinase AMPc dependente, levando à liberação de subunidades catalíticas ativas (C) que fosforilam substratos de proteína específicos e modificam sua atividade. Essas unidades catalíticas também fosforilam a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), que modifica a expressão do gene. Ver o texto para outras ações de adrenoceptores β e α_2.

Figura 9-2). A ativação da enzima ciclase é mediada pela proteína de acoplamento estimuladora G_s. O AMP cíclico é o maior segundo mensageiro da ativação de receptores β. Por exemplo, no fígado de muitas espécies, a síntese de AMPc ativada por receptores β leva a uma cascata de eventos que culmina na ativação de glicogênio fosforilase. No coração, a síntese de AMPc ativada por receptores β aumenta o influxo de cálcio através da membrana celular e sua sequestração dentro da célula. A ativação de receptores β também promove o relaxamento de músculos lisos. Embora seja incerto, o mecanismo do efeito sobre o músculo liso pode envolver a fosforilação da miosina cinase de cadeia leve para uma forma inativa (ver Figura 12-1). Os adrenoceptores β podem ativar canais de cálcio sensíveis a voltagem no coração, por meio de ampliação mediada por G_s, independentemente de mudanças na concentração de AMPc. Em certas circunstâncias, receptores β_2 podem se acoplar a proteínas G_q. Tem sido demonstrado que esses receptores ativam cinases adicionais, como MAP cinases, pela formação de complexos com subunidades múltiplas dentro das células, os quais contêm múltiplas moléculas de sinalização.

O adrenoceptor β_3 é um receptor de afinidade mais baixa em comparação com os receptores β_1 e β_2, porém mais resistente à dessensibilização. É encontrado em vários tecidos, mas seu papel fisiológico ou patológico em seres humanos não está claro. Agonistas e antagonistas seletivos têm sido desenvolvidos, mas não estão disponíveis clinicamente.

C. Receptores de dopamina

O receptor D_1 está associado normalmente à estimulação da adenililciclase (Tabela 9-1); por exemplo, o relaxamento de músculo liso induzido por receptor D_1 deve-se, presumivelmente, ao acúmulo de AMPc na musculatura lisa daqueles leitos vasculares nos quais a dopamina é um vasodilatador. Tem sido verificado que os receptores D_2 inibem a atividade da adenililciclase, abrem canais de potássio e diminuem o influxo de cálcio.

Seletividade de receptores

Muitos agonistas adrenérgicos clinicamente disponíveis têm seletividade quanto aos principais tipos de adrenoceptores (α_1 e α_2 *versus* β), mas não quanto aos subtipos desses grupos principais. Exemplos de agonistas simpatomiméticos úteis do ponto de vista clínico e relativamente seletivos quanto a subgrupos de adrenoceptores α_1, α_2 e β são comparados com alguns agentes não seletivos, na Tabela 9-2. Seletividade significa que um fármaco pode se ligar preferencialmente a um subgrupo de receptores em concentrações muito baixas para interagir extensivamente com outro subgrupo. Contudo, a seletividade geralmente não é absoluta (a seletividade quase absoluta tem sido denominada "especificidade"), e, em concentrações mais altas, um fármaco também pode interagir com classes correlatas de receptores. Os efeitos de um dado fármaco podem depender não somente de sua seletividade quanto aos tipos de adrenoceptores, mas também da expressão relativa dos subtipos de receptor em um dado tecido (ver Quadro: Seletividade de receptores e funções fisiológicas de subtipos de adrenoceptores).

Regulação de receptores

As respostas mediadas por adrenoceptores não são fixas e estáticas. O número e a função dos adrenoceptores na superfície da célula e suas respostas são regulados pelas próprias catecolaminas, por outros hormônios e fármacos, pela idade e por inúmeros estados mórbidos (ver Capítulo 2). Essas alterações podem modificar a magnitude da resposta fisiológica de um tecido às catecolaminas e ser clinicamente importantes durante o curso do tratamento. Um dos exemplos mais bem estudados de regulação de receptor é a **dessensibilização** de adrenoceptores após exposição a catecolaminas e outros fármacos simpatomiméticos. Depois que uma célula ou um tecido foi exposto por determinado período de tempo a um agonista, aquele tecido, com frequência, torna-se menos responsivo a estimulação adicional por aquele agente (ver Figura 2-12).

TABELA 9-2 Afinidades relativas por receptores

	Afinidades relativas por receptor
α-Agonistas	
Fenilefrina, metoxamina	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>>> \beta$
Clonidina, metilnorepinefrina	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>>> \beta$
Agonistas mistos α e β	
Norepinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 >> \beta_2$
Epinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
β-Agonistas	
Dobutamina[1]	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$
Isoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$
Salbutamol, terbutalina. Metaproterenol, ritodrina	$\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonistas da dopamina	
Dopamina	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$
Fenoldopam	$D_1 >> D_2$

[1] Ver texto.

Seletividade de receptores e funções fisiológicas de subtipos de adrenoceptores: Lições de camundongos nocaute

Visto que as ferramentas farmacológicas usadas para avaliar a função de subtipos de adrenoceptores têm algumas limitações, vários camundongos nocaute têm sido desenvolvidos com ou um mais genes de adrenoceptor submetidos a mutações para perda de função, como descrito no Capítulo 1 (ver Quadro: Farmacologia e genética). Esses modelos têm suas próprias complexidades, e extrapolações de camundongos para seres humanos são incertas. Não obstante, esses estudos têm gerado algumas percepções novas. Por exemplo, subtipos de adrenoceptor α desempenham um papel importante em respostas cardíacas, o subtipo de adrenoceptor α_{2A} é crítico na transdução dos efeitos de α_2-agonistas sobre o controle da pressão sanguínea, e receptores β_1 desempenham um papel predominante no aumento direto da frequência cardíaca no coração do camundongo.

Outros termos, como tolerância, refratariedade e taquifilaxia, também têm sido usados para denotar dessensibilização. Esse processo apresenta significado clínico potencial, porque pode limitar a resposta terapêutica a agentes simpatomiméticos.

Muitos mecanismos que contribuem para a dessensibilização têm sido encontrados. Alguns funcionam de forma relativamente lenta, durante o curso de horas ou dias, e envolvem, via de regra, mudanças de transcrição ou translação ao nível da proteína receptora ou sua migração para a superfície celular. Outros mecanismos de dessensibilização ocorrem rapidamente, em minutos. A modulação rápida da função do receptor em células dessensibilizadas pode envolver uma modificação covalente fundamental do receptor, em especial por fosforilação de resíduos de aminoácidos específicos, associação desses receptores com outras proteínas ou mudanças em sua localização subcelular.

Há duas categorias principais de dessensibilização de respostas mediadas por receptores acoplados à proteína G. Dessensibilização **homóloga** refere-se à perda de capacidade de resposta exclusivamente dos receptores expostos à ativação repetida ou mantida por um agonista. A dessensibilização **heteróloga** refere-se ao processo pelo qual a dessensibilização de um receptor por seus agonistas também resulta em dessensibilização de outro receptor que não tem sido ativado diretamente pelo agonista em questão.

Um mecanismo importante de dessensibilização, que ocorre com rapidez, envolve a fosforilação de receptores por membros da família da **cinase receptora acoplada à proteína G** (**GRK**), da qual há sete membros. Adrenoceptores específicos tornam-se substratos dessas cinases somente quando ligados a um agonista. Esse mecanismo é um exemplo de dessensibilização homóloga, porque envolve especificamente apenas receptores ocupados por agonistas.

A fosforilação desses receptores aumenta sua afinidade por **arrestinas**, uma família de quatro proteínas largamente expressas. Ao se ligar à arrestina, a capacidade do receptor de

ativar proteínas G é embotada, presumivelmente como resultado de obstáculo estérico (ver Figura 2-12). A arrestina, então, interage com a clatrina e com o adaptador de clatrina AP2, levando à endocitose do receptor. Além de embotar respostas que requerem a presença do receptor na superfície da célula, esses processos reguladores também podem contribuir para novos mecanismos de sinalização de receptor por meio de vias intracelulares.

A dessensibilização de receptores também pode ser mediada por retroalimentação de segundo mensageiro. Por exemplo, adrenoceptores β estimulam o acúmulo de AMPc, que leva à ativação de proteinocinase A; a proteinocinase A pode fosforilar resíduos em receptores β, resultando em inibição da função do receptor. Para o receptor β_2, a fosforilação ocorre sobre resíduos de serina, tanto na terceira alça citoplasmática quanto na cauda terminal carboxila do receptor. De modo semelhante, a ativação de proteinocinase C por receptores acoplados a G_q pode levar à fosforilação dessa classe de receptores acoplados a proteína G. Esse mecanismo de retroalimentação de segundo mensageiro tem sido chamado de dessensibilização heteróloga, porque as proteinocinases ativadas A ou C fosforilam qualquer receptor estruturalmente semelhante, com os sítios de consenso apropriados à fosforilação por essas enzimas.

Polimorfismos de adrenoceptores

Desde a elucidação das sequências de genes que codificam os subtipos de adrenoceptores α_1, α_2 e β, tornou-se clara a existência de polimorfismos genéticos relativamente comuns a muitos desses subtipos de receptores em seres humanos. Alguns podem levar a alterações em sequências de aminoácidos críticos que têm importância farmacológica. Com frequência, polimorfismos distintos ocorrem em combinações específicas denominadas **haplótipos**. Tem sido demonstrado que alguns polimorfismos alteram a suscetibilidade a doenças como insuficiência cardíaca; outros modificam a propensão de um receptor à dessensibilização, e ainda outros alteram respostas terapêuticas a fármacos em doenças como a asma. Trata-se de uma área de pesquisa ativa, porque os estudos têm relatado resultados inconsistentes quanto à importância fisiopatológica de alguns polimorfismos.

O transportador de norepinefrina

Quando é liberada para dentro da fenda sináptica, a norepinefrina liga-se a adrenoceptores pós-sinápticos a fim de provocar o efeito fisiológico esperado. Entretanto, assim como a liberação de neurotransmissores é um processo estreitamente regulado, os mecanismos para remoção de neurotransmissores também devem ser altamente efetivos. O transportador de norepinefrina (NET) é a principal via pela qual isso acontece. Possui particular eficiência nas sinapses do coração, onde até 90% da norepinefrina liberada é removida pelo NET. A norepinefrina sináptica remanescente pode escapar para o espaço extrassináptico e entrar na corrente sanguínea, ou ser captada para dentro de células extraneuronais e metabolizada pela catecolamina-*N*-metiltransferase. Em outros sítios, como a vasculatura, onde estruturas sinápticas são menos bem desenvolvidas, a remoção ainda pode ser 60% ou mais pelo NET. O NET, frequentemente situado na membrana neuronal pré-sináptica, bombeia a norepinefrina sináptica de volta para o citoplasma do neurônio. Na célula, essa norepinefrina pode reentrar nas vesículas, ou sofrer metabolização por meio da monoaminoxidase (MAO) em di-hidroxifenilglicol (DHPG). Em outros lugares no corpo, transportadores semelhantes removem dopamina (transportador de dopamina, DAT), serotonina (transportador de serotonina, SERT) e outros neurotransmissores. O NET, surpreendentemente, apresenta afinidade equivalente com dopamina e norepinefrina, e, às vezes, pode depurar a dopamina em áreas do cérebro onde o DAT é baixo, como o córtex.

O bloqueio do NET, por exemplo, pelo psicoestimulante cocaína, ou pelos agentes NET seletivos atomoxetina e reboxetina, dificulta esse sítio primário de remoção de norepinefrina; assim, os níveis de epinefrina sináptica se elevam, levando a maior estimulação de adrenoceptores α e β. Na periferia, tal efeito pode produzir um quadro clínico de ativação simpática, mas, com frequência, é contrabalançado pela estimulação concomitante de α_2-adrenoceptores no tronco cerebral que reduz a ativação simpática.

Contudo, a função dos transportadores de norepinefrina e dopamina é complexa, e fármacos podem interagir com o NET a fim de realmente reverterem a direção do transporte e induzirem à liberação de neurotransmissor intraneuronal. Isso é ilustrado na Figura 9-3. Em circunstâncias normais (painel A), o NET pré-sináptico (vermelho) inativa e recicla a norepinefrina (NE, vermelho) liberada por fusão vesicular. No painel B, a anfetamina (preto) atua tanto como um substrato de NET quanto como um bloqueador de recaptação, provocando transporte invertido e bloqueando a captação normal, aumentando dessa forma os níveis de NE dentro e além da fenda sináptica. No painel C, agentes como metilfenidato e cocaína (hexágonos) bloqueiam a recaptação de NE mediada por NET e aumentam a sinalização de NE.

■ QUÍMICA MEDICINAL DOS FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

A feniletilamina pode ser considerada o composto-mãe a partir do qual os fármacos simpatomiméticos são derivados (Figura 9-4). Esse composto consiste em um anel benzeno com uma cadeia lateral de etilamina. As substituições podem ser feitas (1) no anel benzeno, (2) no grupo amina terminal e (3) nos carbonos α ou β da cadeia etilamina. A substituição por grupos OH nas posições 3 e 4 gera fármacos simpatomiméticos conhecidos coletivamente como catecolaminas. Os efeitos da modificação de feniletilamina são mudança da afinidade dos fármacos por receptores α e β, ampliando o limite de atividade de quase puramente α (metoxamina) para quase puramente β (isoproterenol), assim como influência à capacidade intrínseca de ativação dos receptores.

Além de determinar a afinidade relativa com o subtipo de receptor, a estrutura química também determina as propriedades farmacocinéticas e a biodisponibilidade dessas moléculas.

A. Substituição no anel benzeno

A atividade máxima α e β é encontrada com as catecolaminas, isto é, fármacos que têm grupos OH nas posições 3 e 4 do anel benzeno. A ausência de um ou outro desses grupos, em particular a hidroxila em C_3, sem outras substituições no anel, pode reduzir drasticamente a potência do fármaco. Por exemplo, a

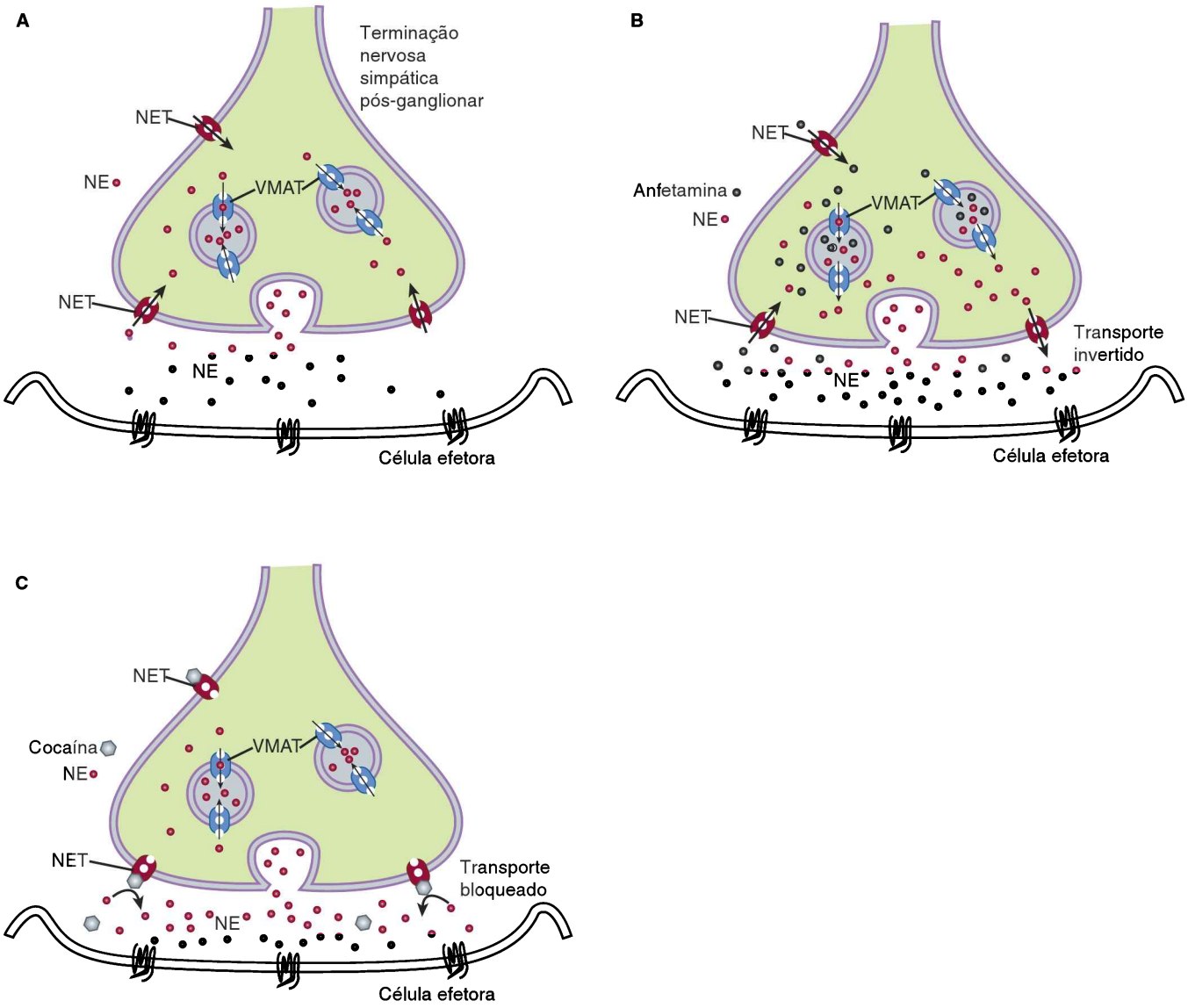


FIGURA 9-3 Alvos farmacológicos de transportadores de monoaminas. Fármacos comumente usados, como antidepressivos, anfetaminas e cocaína, têm como alvo transportadores (norepinefrina, dopamina e serotonina) com potências diferentes. **A** mostra o mecanismo de recaptação da norepinefrina (NE) de volta para o neurônio noradrenérgico por meio do transportador de norepinefrina (NET), onde uma proporção é sequestrada em vesículas pré-sinápticas por meio do transportador de monoaminas vesicular (VMAT). **B** e **C** mostram os efeitos de anfetamina e cocaína nessas vias. Ver o texto para detalhes.

fenilefrina (Figura 9-5) é muito menos potente do que a epinefrina; realmente, a afinidade de receptor α é diminuída cerca de 100 vezes, e a atividade de β é quase irrisória, salvo em concentrações muito altas. Por outro lado, as catecolaminas estão sujeitas à inativação por catecol-*O*-metiltransferase (COMT); como esta enzima é encontrada no intestino e no fígado, as catecolaminas não são ativas por via oral (ver Capítulo 6). A ausência de um ou ambos os grupos OH do anel fenila aumenta a biodisponibilidade após administração oral e prolonga a duração da ação. Além disso, a ausência de grupos OH do anel tende a aumentar a distribuição da molécula ao sistema nervoso central (SNC). Por exemplo, efedrina e anfetamina (Figura 9-5) são ativas por via oral, têm uma duração de ação prolongada e produzem efeitos no sistema nervoso central que não costumam ser observados nas catecolaminas.

B. Substituição no grupo amina

O aumento do tamanho dos substitutos alquila no grupo amina tende a aumentar a atividade de receptor β. Por exemplo, a substituição por metila na norepinefrina, gerando epinefrina, aumenta a atividade nos receptores β_2. A atividade β é aumentada ainda pela substituição por isopropila no grupo amina (isoproterenol). Os agonistas β_2-seletivos geralmente precisam de um grupo substituto amina grande. Quanto maior é o substituto no grupo amina, mais baixa é a atividade em receptores α — por exemplo, o isoproterenol é muito fraco em receptores α.

C. Substituição no carbono α

As substituições no carbono α bloqueiam a oxidação pela MAO e prolongam a ação de tais fármacos, particularmente

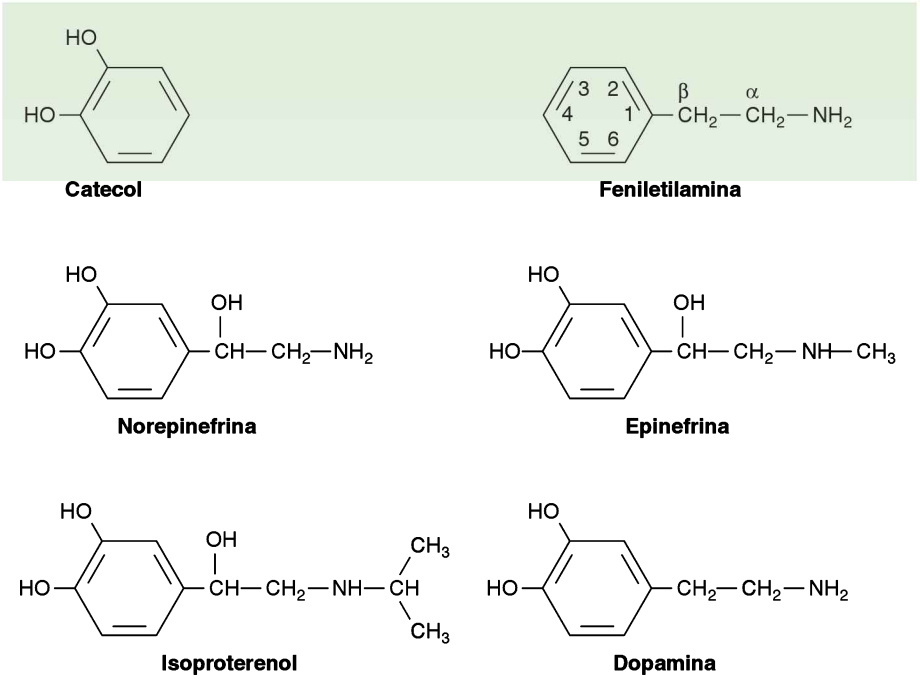


FIGURA 9-4 Feniletilamina e algumas catecolaminas importantes. O catecol é mostrado para referência.

os que não são catecolaminas. A efedrina e a anfetamina são exemplos de compostos com substituição por α (Figura 9-5). Os compostos α-metílicos também são chamados de fenilisopropilaminas. Além de sua resistência à oxidação por MAO, algumas fenilisopropilaminas têm uma capacidade aumentada de deslocar catecolaminas de sítios de armazenagem em nervos noradrenérgicos (ver Capítulo 6). Portanto, uma parte de sua atividade depende da presença de estoques normais de norepinefrina no corpo; são simpatomiméticos de ação indireta.

D. Substituição no carbono β

Em geral, os agonistas de ação direta têm um grupo β-hidroxila, embora a dopamina não o tenha. Além de facilitar a ativação de adrenoceptores, esse grupo hidroxila pode ser importante para armazenagem de aminas simpatomiméticas em vesículas neurais.

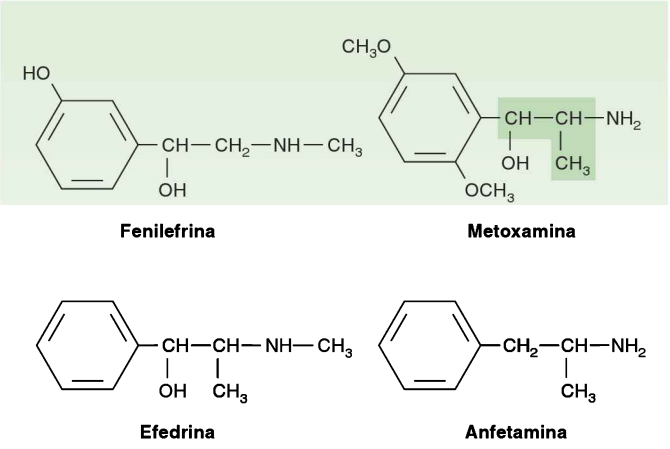


FIGURA 9-5 Alguns exemplos de fármacos simpatomiméticos não catecolaminas. O grupo isopropila está destacado em colorido.

EFEITOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS DOS FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Sistema cardiovascular

Os esboços gerais das ações celulares dos simpatomiméticos são apresentados nas Tabelas 6-3 e 9-3. Os simpatomiméticos apresentam efeitos cardiovasculares proeminentes por causa da distribuição disseminada de adrenoceptores α e β no coração, vasos sanguíneos e sistemas neurais e hormonais envolvidos na regulação da pressão arterial. O efeito líquido de um dado simpatomimético no organismo intacto depende não somente de sua seletividade relativa por adrenoceptores α ou β e de sua ação farmacológica naqueles receptores; qualquer efeito que esses agentes apresentam sobre a pressão sanguínea é contra-atacado por mecanismos compensadores barorreflexos, que visam ao restabelecimento da homeostasia.

Os efeitos de fármacos simpatomiméticos sobre a pressão arterial podem ser explicados com base em seus efeitos sobre a frequência cardíaca, função miocárdica, resistência vascular periférica e retorno venoso (ver Figura 6-7 e Tabela 9-4). As catecolaminas endógenas, norepinefrina e epinefrina, têm efeitos cardiovasculares complexos porque ativam receptores tanto α quanto β. Compreende-se com mais facilidade tais ações ao se descrever primeiramente o efeito cardiovascular de simpatomiméticos seletivos quanto a um dado adrenoceptor.

TABELA 9-3 Distribuição de subtipos de adrenoceptores

Tipo	Tecido	Ações
α_1	Maioria dos músculos lisos vasculares (inervados)	Contração
	Músculo dilatador pupilar	Contração (dilata pupila)
	Músculo liso pilomotor	Eriça o pêlo
	Próstata	Contração
	Coração	Aumento da força de contração
α_2	Neurônios pós-sinápticos do SNC	Provavelmente múltiplas
	Plaquetas	Agregação
	Terminais nervosos adrenérgicos e colinérgicos	Inibição da liberação do transmissor
	Alguns músculos lisos vasculares	Contração
	Células adiposas	Inibe lipólise
β_1	Coração, células justaglomerulares	Aumento da força e frequência de contração; aumento da liberação de renina
β_2	Músculos lisos respiratórios, uterinos e vasculares	Promoção do relaxamento de músculos lisos
	Músculo esquelético	Promoção de captação de potássio
	Fígado humano	Ativação da glicogenólise
β_3	Células adiposas	Ativação da lipólise
D_1	Músculo liso	Dilatação de vasos sanguíneos renais
D_2	Terminações nervosas	Modulação da liberação do transmissor

A. Efeitos da ativação do receptor α_1

Os receptores α_1 estão bastante expressos em leitos vasculares, e sua ativação leva à vasoconstrição arterial e venosa. Seu efeito direto sobre a função cardíaca é de importância menor. Um α-agonista relativamente puro, como a fenilefrina, aumenta a resistência arterial periférica e diminui a capacitância venosa. A resistência arterial aumentada tende a provocar a elevação da pressão sanguínea dependente da dose (Figura 9-6). Na presença de reflexos cardiovasculares normais, o aumento da pressão arterial provoca o aumento do tônus vagal mediado por barorreceptores, com lentificação da frequência cardíaca que pode ser bastante acentuada (Figura 9-7). Contudo, o débito cardíaco pode não diminuir proporcionalmente a essa redução da frequência, pois o retorno venoso aumentado pode aumentar o volume sistólico. Além disso, a estimulação direta do coração por adrenoceptor α pode ter uma ação inotrópica positiva modesta. A magnitude do efeito restritivo do barorreflexo é bastante drástica. Se a função barorreflexa é removida por pré-tratamento com o bloqueador ganglionar trimetafano, o efeito pressor da fenilefrina é aumentado em dez vezes aproximadamente, e não mais se observa bradicardia (Figura 9-7), confirmando que a diminuição da frequência cardíaca associada ao aumento da pressão arterial induzido pela fenilefrina era de natureza reflexa, em vez de um efeito direto da ativação do receptor α_1.

Os pacientes com deficiência de função autonômica (devido à insuficiência autonômica pura, como no estudo de caso, ou a condições mais comuns, como a neuropatia autonômica diabética) exibem essa hipersensibilidade extrema à maioria dos estímulos pressores e depressores, inclusive medicamentos. Isso se deve em grande parte à falência do tamponamento barorreflexo. Tais pacientes podem ter aumentos exagerados da frequência cardíaca ou da tensão arterial, quando tomam simpatomiméticos com atividade adrenérgica β e α, respectivamente. Entretanto, isso pode ser usado como uma vantagem em seu tratamento. O α-agonista, midodrina, é usado comumente para melhorar a hipotensão ortostática nesses pacientes.

Há diferenças importantes nos tipos de receptores predominantemente expressos nos diversos leitos vasculares (Tabela 9-4). Os vasos da pele têm, predominantemente, receptores α, e se constringem em resposta à epinefrina e norepinefrina, como o fazem os vasos esplâncnicos. Os vasos em músculos esqueléticos podem se constringir ou dilatar, de acordo com a ativação dos receptores α ou β. Os vasos sanguíneos da mucosa nasal expressam receptores α, e a vasoconstrição local induzida por simpatomiméticos explica sua ação descongestionante (ver "Usos terapêuticos de fármacos simpatomiméticos").

B. Efeitos da ativação do receptor α_2

Os adrenoceptores α_2 estão presentes na vasculatura, e sua ativação leva à vasoconstrição. Este efeito, entretanto, só é observado quando α_2-agonistas são aplicados localmente, por injeção intravenosa rápida, ou em doses orais muito altas. Quando dados sistemicamente, esses efeitos vasculares são obscurecidos pelos efeitos centrais dos receptores α_2, que levam à inibição do tono simpático e da pressão sanguínea — daí os α_2-agonistas serem usados como *simpatolíticos* no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11). Em pacientes com insuficiência autonômica pura, caracterizada por degeneração neural de fibras noradrenérgicas pós-ganglionares, a clonidina pode aumentar a pressão sanguínea porque seus efeitos simpatolíticos centrais se tornam irrelevantes, ao passo que a vasoconstrição periférica permanece intacta.

C. Efeitos da ativação do receptor β

A resposta da pressão arterial a um agonista adrenoceptor β depende de seus efeitos contrastantes sobre o coração e sobre a vasculatura. A estimulação de receptores β no coração aumenta o débito cardíaco pelo crescimento da contratilidade e por ativação direta do nodo sinusal para aumento da frequência cardíaca. Os β-agonistas também diminuem a resistência periférica por ativação de receptores β_2, levando à vasodilatação em certos leitos vasculares (Tabela 9-4). O isoproterenol é um β-agonista não seletivo; ele ativa receptores β_1 e β_2. O efeito líquido é manter ou elevar levemente a pressão sistólica e abaixar a diastólica, de modo a reduzir a pressão arterial média (Figura 9-6).

Os efeitos diretos sobre o coração são determinados por receptores β_1, embora receptores β_2 e, em menor extensão, α também estejam envolvidos, especialmente na insuficiência cardíaca. A ativação de receptor β resulta em aumento do influxo de cálcio nas células cardíacas. Isso tem consequências

TABELA 9-4 Respostas cardiovasculares a aminas simpatomiméticas

	Fenilefrina	Epinefrina	Isoproterenol
Resistência vascular (tônus)			
Membranas mucosas, cutâneas (α)	↑↑	↑↑	0
Músculo esquelético (β_2, α)	↑	↓ ou ↑	↓↓
Renal (α, D_1)	↑	↑	↓
Esplâncnica (α, β)	↑↑	↓ ou ↑[1]	↓
Resistência periférica total	↑↑↑	↓ ou ↑[1]	↓↓
Tônus venoso (α, β)	↑	↑	↓
Cardíaca			
Contratilidade (β_1)	0 ou ↑	↑↑↑	↑↑↑
Frequência cardíaca (predominantemente β_1)	↓↓ (reflexo vagal)	↑ ou ↓	↑↑↑
Volume sistólico	0, ↓, ↑	↑	↑
Débito cardíaco	↓	↑	↑↑
Pressão arterial			
Média	↑↑	↑	↓
Diastólica	↑↑	↓ ou ↑[1]	↓↓
Sistólica	↑↑	↑↑	0 ou ↓
Pressão do pulso	0	↑↑	↑↑

[1] Doses pequenas diminuem, doses grandes aumentam.

↑ = aumento; ↓ = diminuição; 0 = sem alteração.

elétricas e mecânicas. A atividade de marca-passo — tanto normal (nodo sinoatrial) quanto anormal (p. ex., fibras de Purkinje) — está aumentada (efeito **cronotrópico positivo**). A velocidade de condução no nodo atrioventricular está aumentada (efeito **dromotrópico positivo**), e o período refratário, diminuído. A contratilidade intrínseca está aumentada (efeito **inotrópico positivo**), e o relaxamento é acelerado. Em consequência, a resposta de contração do músculo cardíaco isolado está aumentada em tensão, mas abreviada em duração. No coração intacto, a pressão intraventricular se eleva e cai mais rapidamente, e o tempo de ejeção está diminuído. Esses efeitos diretos são demonstrados facilmente na ausência de reflexos evocados por alterações na pressão sanguínea, como, por exemplo, em preparações de miocárdio isolado e em pacientes com bloqueio ganglionar. Na presença de atividade reflexa normal, os efeitos diretos sobre a frequência cardíaca podem ser dominados por uma resposta reflexa a alterações da pressão sanguínea. A estimulação fisiológica do coração por catecolaminas tende a aumentar o fluxo de sangue nas coronárias. A expressão de adrenoceptores β_3 tem sido detectada no coração humano e pode ser regulada para cima em estados mórbidos, mas sua relevância para a doença humana não está clara.

D. Efeitos da ativação de receptor de dopamina

A administração intravenosa de dopamina promove a dilatação de vasos renais, esplâncnicos, coronarianos, cerebrais e, talvez, outros vasos de resistência, por meio da ativação de receptores D_1. A ativação dos receptores D_1 na vasculatura renal pode induzir a natriurese. Os efeitos renais da dopamina têm sido usados clinicamente para melhorar a perfusão do rim em situações de oligúria (débito urinário demasiado baixo). A ativação de receptores D_2 pré-sinápticos suprime a liberação de norepinefrina, mas não está claro se isso contribui para os efeitos cardiovasculares da dopamina. Além disso, a dopamina ativa receptores β_1 no coração. Em doses baixas, a resistência periférica pode diminuir. Em velocidades de infusão mais altas, a dopamina ativa receptores α vasculares, levando à vasoconstrição, inclusive no leito vascular renal. Em consequência, velocidades altas de infusão de dopamina podem mimetizar as ações da epinefrina.

Efeitos não cardíacos dos simpatomiméticos

Os adrenoceptores são distribuídos em quase todos os sistemas orgânicos. Esta seção enfoca a ativação de adrenoceptores que são responsáveis pelos efeitos terapêuticos de simpatomiméticos, ou que explicam seus efeitos colaterais. Uma descrição mais detalhada do uso terapêutico de simpatomiméticos é dada mais adiante.

A ativação de receptores β_2 nos **músculos lisos brônquicos** leva à broncodilatação, e os β_2-agonistas são importantes no tratamento da asma (ver Capítulo 20 e Tabela 9-3).

No **olho**, o músculo dilatador radial da pupila na íris contém receptores α; a ativação por fármacos como a fenilefrina causa midríase (ver Figura 6-9). Estimulantes α também têm efeitos importantes sobre a pressão intraocular. Os α-agonistas aumentam a drenagem de humor aquoso do olho e podem ser usados clinicamente para reduzir a pressão intraocular. Em contraste, os agonistas β têm pouco efeito, mas os *β-antagonistas* diminuem a produção de humor aquoso. Esses efeitos são importantes no tratamento do glaucoma (ver Capítulo 10), causa importante de cegueira.

Nos órgãos **geniturinários**, a base da bexiga, o esfíncter uretral e a próstata contêm receptores α que medeiam a contração

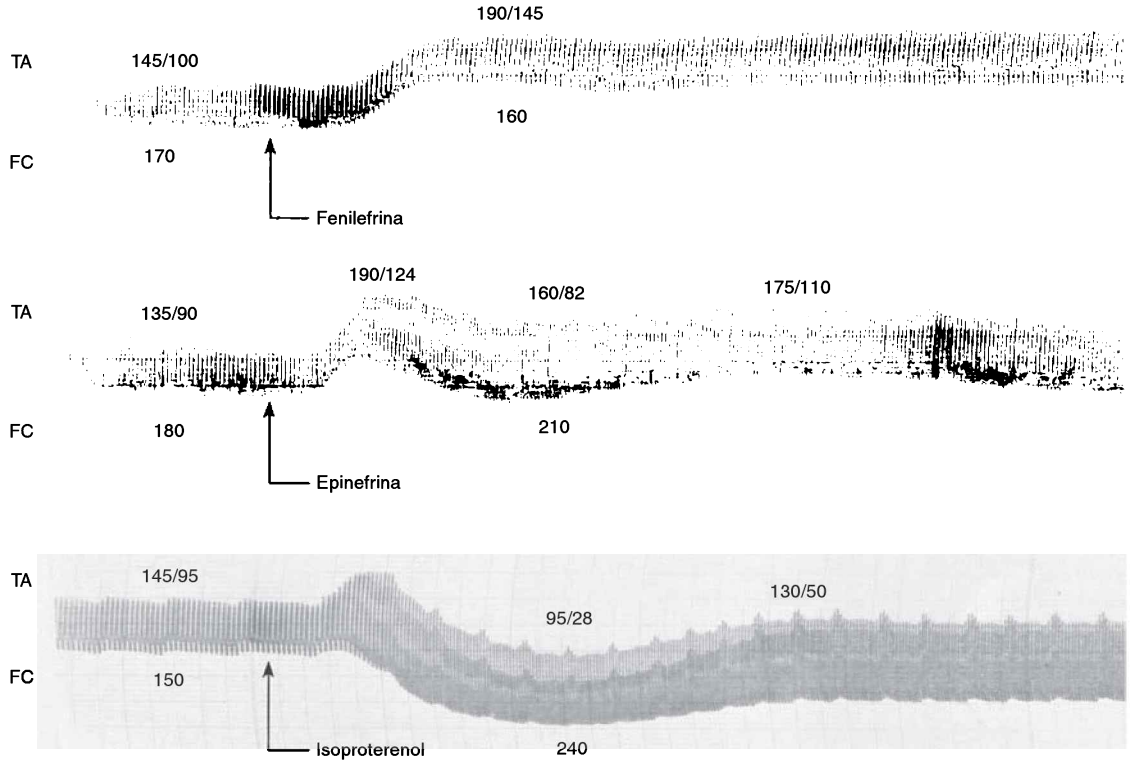


FIGURA 9-6 Efeitos de um simpatomimético α-seletivo (fenilefrina), β-seletivo (isoproterenol) e não seletivo (epinefrina), dados como injeção intravenosa em bolo a um cão. Os reflexos estão diminuídos, mas não eliminados, neste animal anestesiado. TA, tensão arterial; FC, frequência cardíaca.

e, portanto, promovem a continência urinária. O subtipo específico de receptor α_1 que medeia a constrição da base da bexiga e da próstata é incerto, mas receptores α_{1A} provavelmente desempenham um papel importante. Essa ação explica porque a retenção urinária consiste em um efeito adverso potencial da administração do α_1-agonista, midodrina.

A ativação de receptor α no canal deferente, nas vesículas seminais e na próstata participa da ejaculação normal. O desintumescer do tecido erétil que se segue à ejaculação em geral também é provocado pela norepinefrina (e possivelmente pelo neuropeptídeo Y) liberada de nervos simpáticos. A ativação α parece ter um efeito semelhante no desintumescimento no tecido erétil das fêmeas de animais.

As **glândulas salivares** contêm adrenoceptores que regulam a secreção de amilase e água. Entretanto, certos fármacos simpatomiméticos, como a clonidina, produzem sintomas de boca seca. O mecanismo desse efeito é incerto; provavelmente os efeitos no SNC são os responsáveis, embora efeitos periféricos contribuam para tanto.

As **glândulas sudoríparas apócrinas**, localizadas nas palmas das mãos e em poucas outras áreas, respondem a estimulantes adrenoceptores com aumento da produção de suor. Estas são as glândulas apócrinas não termorreguladoras, geralmente associadas a estresse psicológico. (As glândulas sudoríparas écrinas termorreguladoras, distribuídas difusamente, são reguladas por nervos pós-ganglionares *colinérgicos simpáticos* que ativam colinoceptores muscarínicos; ver Capítulo 6.)

Os fármacos simpatomiméticos têm efeitos importantes sobre o **metabolismo** intermediário. A ativação de adrenoceptores β em células adiposas provoca lipólise aumentada, com ampliação da liberação de ácidos graxos livres e glicerol no sangue. Os adrenoceptores β_3 desempenham um papel na mediação dessa resposta em animais, mas seu papel em seres humanos provavelmente é pequeno. Os adipócitos humanos também contêm receptores α_2 que inibem a lipólise por diminuição do AMPc intracelular. Os fármacos simpatomiméticos aumentam a glicogenólise no fígado, o que leva à liberação aumentada de glicose na circulação. No fígado humano, os efeitos das catecolaminas provavelmente são mediados por receptores β, embora receptores α_1 também participem. As catecolaminas em alta concentração também causam acidose metabólica. A ativação de adrenoceptores β_2 pela epinefrina endógena, ou por fármacos simpatomiméticos, promove a captação de potássio para dentro das células, levando a uma queda do potássio extracelular. Isso pode resultar em diminuição da concentração plasmática de potássio durante o estresse ou proteção contra a elevação do potássio plasmático durante o exercício. O bloqueio desses receptores pode acentuar a elevação do potássio no plasma durante o exercício. Por outro lado, a epinefrina tem sido usada no tratamento da hipercaliemia em certas condições, mas há alternativas mais usadas. Os receptores β e α_2 expressos nas ilhotas pancreáticas tendem a aumentar e diminuir a secreção de insulina, respectivamente, embora o principal regulador da liberação de insulina seja a concentração plasmática de glicose.

As catecolaminas são reguladores endógenos importantes da **secreção de hormônios** por várias glândulas. Conforme mencionado, a secreção de insulina é estimulada por receptores β e inibida por receptores α_2. De modo semelhante, a secreção de renina é estimulada por receptores β_1 e inibida por

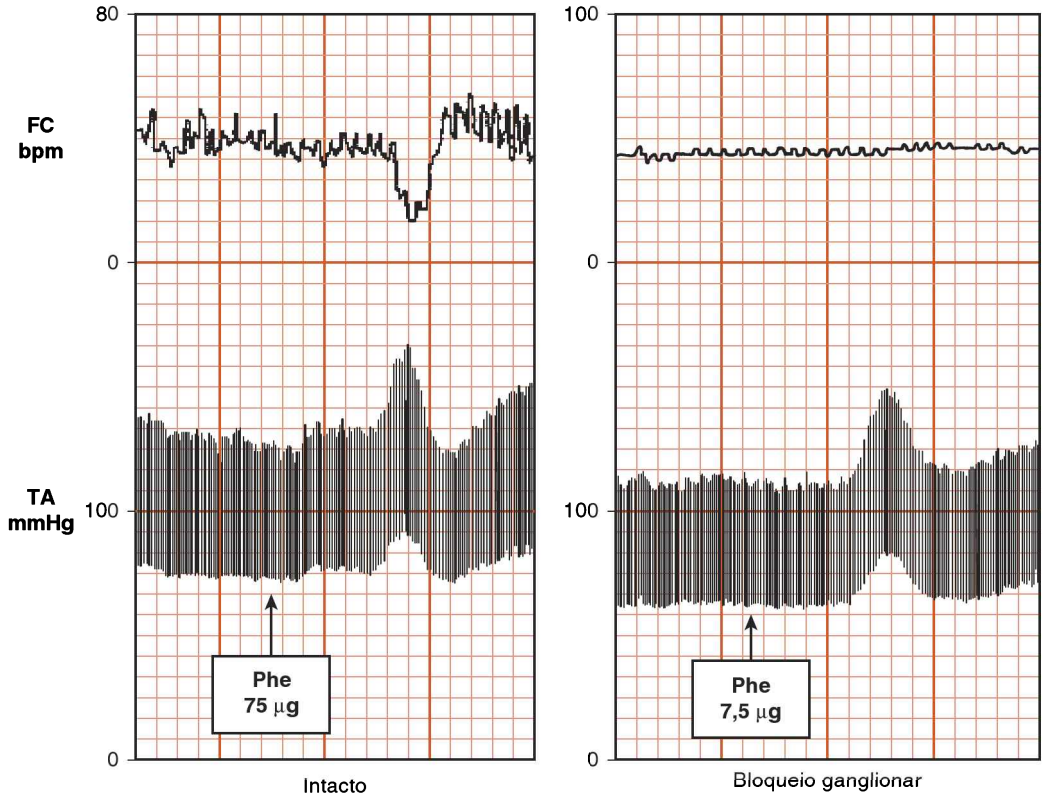


FIGURA 9-7 Efeitos do bloqueio ganglionar em resposta à fenilefrina (Phe) em um sujeito humano. **Esquerda**: O efeito cardiovascular do agonista α-seletivo fenilefrina quando dado como um bolo intravenoso a um sujeito com função barorreflexa autonômica normal. Observe que o aumento da tensão arterial (TA) está associado a uma diminuição compensadora da frequência cardíaca (FC) mediada por barorreflexo. **Direita**: A resposta no mesmo sujeito depois que os reflexos autonômicos foram abolidos pelo bloqueador ganglionar trimetafano. Observe que a tensão arterial em repouso está diminuída e a frequência cardíaca aumentada pelo trimetafano, por causa da retirada do simpático e parassimpático (a escala da FC é diferente). Na ausência de tamponamento barorreflexo, é necessária uma dose de fenilefrina aproximadamente dez vezes mais baixa para produzir um aumento semelhante na tensão arterial. Observe também a falta de diminuição compensadora da frequência cardíaca.

receptores α_2; realmente, fármacos antagonistas de receptores α_2 podem abaixar a tensão arterial em pacientes com hipertensão, pelo menos em parte, pela redução da renina plasmática. Os adrenoceptores também modulam a secreção de paratormônio, calcitonina, tiroxina e gastrina; entretanto, o significado fisiológico desses mecanismos de controle provavelmente é limitado. Em altas concentrações, a epinefrina e agentes correlatos causam leucocitose, em parte por promoverem a desmarginação de leucócitos sequestrados de volta à circulação geral.

A ação dos simpatomiméticos no **SNC** varia bastante, conforme sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. As catecolaminas são quase completamente excluídas por essa barreira, e os efeitos subjetivos no SNC só são notados nas velocidades de infusão mais altas. Esses efeitos têm sido descritos como "nervosismo", "uma descarga de adrenalina" ou "uma sensação de desastre iminente". Além disso, os efeitos periféricos de agonistas de adrenoceptores β, como taquicardia e tremores, assemelham-se às manifestações somáticas da ansiedade. Em contraste, não catecolaminas com ações indiretas, como as anfetaminas, que entram de imediato no SNC a partir da circulação, produzem efeitos no SNC muito diferentes qualitativamente. Essas ações variam de discreto estado de alerta, com melhoria da atenção em tarefas enfadonhas, à elevação do humor, insônia, euforia e anorexia, até a deflagração de comportamento totalmente psicótico. Esses efeitos não são facilmente atribuídos a ações mediadas por α ou β e podem representar aumento de processos mediados por dopamina ou outros efeitos desses fármacos no SNC.

FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS ESPECÍFICOS

Catecolaminas endógenas

A **epinefrina** (adrenalina) é um agonista de receptores α e β. Ela é, por isso, um vasoconstritor e estimulante cardíaco muito potente. A elevação na pressão sanguínea sistólica que ocorre após liberação ou administração de epinefrina é causada por suas ações inotrópicas e cronotrópicas positivas no coração (predominantemente receptores β_1) e pela vasoconstrição induzida em muitos leitos vasculares (receptores α). A epinefrina também ativa receptores β_2 em alguns vasos (p. ex., vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos), levando à sua dilatação. Em consequência, a resistência periférica total pode na verdade diminuir, explicando a queda na pressão diastólica às vezes observada com a injeção de epinefrina (Figura 9-6; Tabela 9-4). A ativação de receptores β_2 no músculo esquelético contribui para o fluxo sanguíneo aumentado durante o exercício. Em condições fisiológicas, a epinefrina funciona como um

hormônio; depois de sua liberação da medula suprarrenal para o sangue, atua sobre células distantes.

A **norepinefrina** (levarterenol, noradrenalina) é um agonista de receptores α_1 e α_2. A norepinefrina também ativa receptores β_1 com potência semelhante à epinefrina, mas tem relativamente pouco efeito sobre receptores β_2. Em consequência, a norepinefrina aumenta a resistência periférica e a pressão arterial tanto diastólica quanto sistólica. A ativação barorreflexa compensadora tende a suplantar os efeitos cronotrópicos positivos diretos da norepinefrina; entretanto, os efeitos inotrópicos positivos no coração são mantidos.

A **dopamina** é o precursor imediato na síntese da norepinefrina (ver Figura 6-5). Seus efeitos cardiovasculares já foram descritos. A dopamina endógena pode ter efeitos mais importantes na regulação da excreção de sódio e na função renal. Ela é um neurotransmissor importante no SNC e está envolvida no estímulo de recompensa relevante à adicção. Sua deficiência nos gânglios basais leva à doença de Parkinson, tratada com seu precursor, levodopa. Os receptores de dopamina também são alvo para fármacos antipsicóticos.

Simpatomiméticos de ação direta

A **fenilefrina** foi discutida anteriormente, quando se descreveram as ações de um α_1-agonista relativamente puro (Tabela 9-2). Como não se trata de um derivado do catecol (Figura 9-4), a fenilefrina não é inativada por COMT e tem uma duração de ação mais longa do que as catecolaminas. Ela é um midriático e descongestionante efetivo, e pode ser usada para elevar a pressão sanguínea (Figura 9-6).

A **midodrina** é um pró-fármaco hidrolisado enzimaticamente a desglimidodrina, um agonista receptor α_1-seletivo. O pico de concentração da desglimidodrina é conseguido cerca de 1 hora após a administração de midodrina. A midodrina é indicada no tratamento da hipotensão ortostática, em geral devido a prejuízo da função do sistema nervoso autonômico. Embora tenha eficácia em diminuir a queda da pressão arterial quando o paciente está de pé, o fármaco pode causar hipertensão quando o sujeito está em decúbito dorsal. A Food and Drug Administration considerou o cancelamento da aprovação desse fármaco em 2010, porque não foram feitos estudos pós-aprovação para verificação do benefício clínico do mesmo. A ação foi suspensa em resposta a pedidos de médicos e pacientes.

A **metoxamina** atua farmacologicamente como a fenilefrina, pois é predominantemente um agonista de receptor α_1 de ação direta. Pode causar um aumento prolongado da pressão sanguínea devido à vasoconstrição; também causa bradicardia mediada pelo vago. A metoxamina está disponível para uso parenteral, mas as aplicações clínicas são raras e se limitam a estados hipotensivos.

Os **agonistas α_2-seletivos** têm uma capacidade importante de diminuir a pressão arterial por meio de ações no SNC, embora a aplicação direta em um vaso sanguíneo possa causar vasoconstrição. Tais fármacos (p. ex., **clonidina**, **metildopa**, **guanfacina**, **guanabenzo**) são úteis no tratamento de hipertensão (e algumas outras condições) e discutidos no Capítulo 11. A sedação é um efeito colateral reconhecido desses fármacos, e α_2-antagonistas mais recentes (com atividade também em receptores de imidazolina) com menos efeitos colaterais no SNC estão disponíveis fora dos EUA para o tratamento de hipertensão (**moxonidina**, rilmenidina). Por outro lado, a indicação primária da **dexmedetomidina** é para sedação de pacientes intubados inicialmente e com ventilação mecânica, durante o tratamento em um ambiente de cuidados intensivos. Ela também reduz a necessidade de opioides no controle da dor. Por fim, a **tizanidina** é usada como relaxante muscular central.

A **xilometazolina** e a **oximetazolina** são α-agonistas de ação direta. Esses fármacos têm sido usados como descongestionantes tópicos por causa de sua capacidade de promover a constrição da mucosa nasal. Quando tomada em doses grandes, a oximetazolina pode causar hipotensão, presumivelmente por causa de um efeito central semelhante à clonidina (ver Capítulo 11). A oximetazolina tem afinidade significativa por receptores α_{2A}.

O **isoproterenol** (isoprenalina) é um agonista de receptor β muito potente e tem efeito pequeno sobre receptores α. O fármaco possui ações cronotrópicas e inotrópicas positivas; como ativa quase exclusivamente receptores β, o isoproterenol é um vasodilatador potente. Essas ações levam a um aumento marcante do débito cardíaco, associado a uma queda na pressão arterial diastólica e média, e a um grau menor ou leve aumento da pressão sistólica (Tabela 9-4; Figura 9-6).

Os **agonistas β-seletivos** são muito importantes, porque a separação de efeitos β_1 e β_2 (Tabela 9-2), embora incompleta, é suficiente para reduzir efeitos colaterais em várias aplicações clínicas.

Entre os agentes β_1-seletivos estão incluídos a **dobutamina** e um agonista parcial, o **prenalterol** (Figura 9-8). Como são menos efetivos na ativação de receptores β_2 vasodilatadores, podem aumentar o débito cardíaco com menos taquicardia reflexa da que ocorre com β-agonistas não seletivos, como o isoproterenol. A **dobutamina** foi considerada inicialmente um β_1-agonista relativamente seletivo, mas suas ações são mais complexas. Sua estrutura química se assemelha à da dopamina, mas suas ações são mediadas sobretudo por ativação de receptores α e β. Os preparados químicos de dobutamina são uma mistura racêmica de isômeros (−) e (+), cada qual com atividades contrastantes em receptores α_1 e α_2. O isômero (+) é um β_1-agonista potente e um antagonista de receptor α_1. O isômero (−) é um α_1-agonista potente, capaz de causar vasoconstrição significativa quando dado isoladamente. Os efeitos cardiovasculares resultantes da dobutamina refletem essa farmacologia complexa. A dobutamina tem uma ação inotrópica positiva causada pelo isômero com atividade predominante em receptor β. Ela tem um efeito inotrópico relativamente maior do que o cronotrópico em comparação com o isoproterenol. A ativação de receptores α_1 provavelmente explica porque a resistência periférica não diminui significativamente.

Os agentes β_2-seletivos têm conseguido um lugar importante no tratamento da asma e são discutidos no Capítulo 20. Uma aplicação adicional é obter o relaxamento uterino no trabalho de parto prematuro (ritodrina, ver adiante). Alguns exemplos de fármacos β_2-seletivos em uso atualmente são mostrados nas Figuras 9-8 e 20-4; muitos mais estão disponíveis ou em pesquisa.

Simpatomiméticos de ação mista

A **efedrina** ocorre em várias plantas e tem sido usada na China por mais de 2.000 anos; ela foi introduzida na medicina ocidental em 1924 como o primeiro fármaco simpatomimético ativo por via oral. É encontrada no *ma huang*, um medicamento herbal popular (ver Capítulo 64). O *ma huang* contém

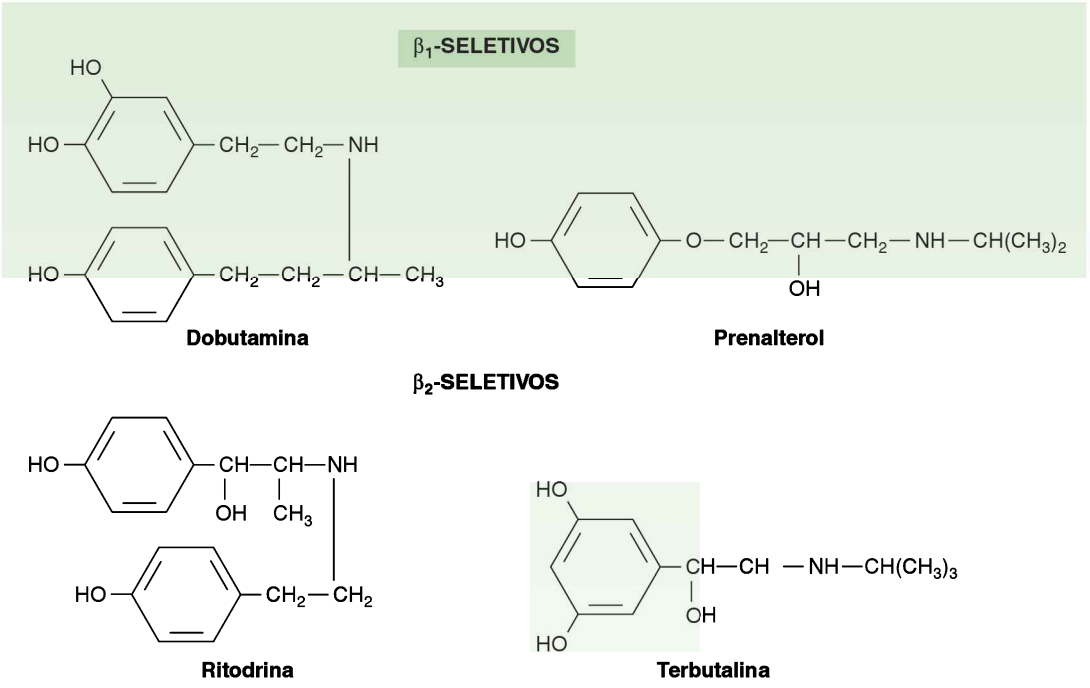


FIGURA 9-8 Exemplos de agonistas β_1 e β_2-seletivos.

múltiplos alcaloides semelhantes à efedrina, além da efedrina. Como é uma fenilisopropilamina não catecol (Figura 9-5), a efedrina tem alta biodisponibilidade e uma duração de ação relativamente longa — horas em vez de minutos. Da mesma forma que com muitas outras fenilisopropilaminas, uma fração significativa do fármaco é excretada inalterada na urina. Como ela é uma base fraca, sua excreção pode ser acelerada pela acidificação da urina.

A efedrina não tem sido muito estudada em seres humanos, apesar de sua longa história de uso. Sua capacidade de ativar receptores β provavelmente foi responsável por seu uso anterior na asma. Como tem acesso ao SNC, é um estimulante leve. A ingestão de alcaloides da efedrina contidos no *ma huang* tem levantado preocupações importantes com segurança. A **pseudoefedrina**, um dos quatro enantiômeros da efedrina, está disponível para venda sem prescrição como um componente de muitas misturas descongestionantes. Entretanto, o uso de pseudoefedrina como um precursor na fabricação ilícita de metanfetamina tem levado a restrições na sua venda.

A **fenilpropanolamina** era um componente comum em supressores do apetite vendidos sem prescrição. Ela foi retirada do mercado porque seu uso foi associado a acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos em mulheres jovens. O mecanismo deste efeito colateral potencial é desconhecido, mas o fármaco pode aumentar a pressão sanguínea em pacientes com reflexos autonômicos deficientes.

Simpatomiméticos de ação indireta

Conforme observado anteriormente, os simpatomiméticos de ação indireta podem ter um de dois mecanismos diferentes (Figura 9-3). No primeiro, podem entrar na terminação nervosa simpática e deslocar o transmissor de catecolamina armazenado. Tais fármacos têm sido chamados de semelhantes à anfetamina ou "deslocadores". No segundo, podem inibir a recaptação do transmissor liberado por interferência com a ação do transportador de norepinefrina, NET.

A. Semelhantes à anfetamina

A **anfetamina** é uma mistura racêmica de fenilisopropilamina (Figura 9-5) importante principalmente por causa de seu uso abusivo como estimulante do SNC (ver Capítulo 32). Do ponto de vista farmacocinético, assemelha-se à efedrina; entretanto, a anfetamina penetra mais de imediato no SNC, onde tem efeitos estimulantes acentuados sobre o humor e estado de alerta, e efeito depressivo sobre o apetite. Seu isômero D é mais potente do que o isômero L. As ações da anfetamina são mediadas pela liberação de norepinefrina e, em alguma extensão, de dopamina.

A **metanfetamina** (*N*-metilanfetamina) assemelha-se bastante à anfetamina, com uma proporção muito mais altas de ações centrais do que periféricas. A **fenmetrazina** é uma variante de fenilisopropilamina com efeitos semelhantes à anfetamina. Tem sido promovida como um anorexígeno e é também uma droga de uso abusivo popular. O **metilfenidato** é uma variante da anfetamina cujos principais efeitos farmacológicos e potencial de uso abusivo são similares aos da anfetamina. O metilfenidato pode ser efetivo em algumas crianças com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ver "Usos terapêuticos de fármacos simpatomiméticos"). A **modafinila** é um psicoestimulante que difere da anfetamina em estrutura, perfil neuroquímico e efeitos comportamentais. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido. Ele inibe transportadores de norepinefrina e de dopamina, e aumenta as concentrações sinápticas não somente de norepinefrina e dopamina, mas

também de serotonina e glutamato, enquanto diminui os níveis de GABA. É usado primariamente para melhorar o estado de vigília na narcolepsia e algumas outras condições. Costuma ser associado a aumentos da pressão sanguínea e frequência cardíaca, embora estes sejam geralmente leves (ver "Usos terapêuticos de fármacos simpatomiméticos").

A **tiramina** (ver Figura 6-5) é um produto colateral do metabolismo da tirosina no corpo e pode ser produzida em altas concentrações em alimentos ricos em proteína por descarboxilação da tirosina durante fermentação (Tabela 9-5). É metabolizada de imediato pela MAO no fígado e é normalmente inativa quando ingerida por via oral, por causa de um efeito de primeira passagem muito alto, ou seja, biodisponibilidade baixa. Se administrada por via parenteral, tem ação simpatomimética indireta causada pela liberação de catecolaminas armazenadas. Em consequência, o espectro de ação da tiramina assemelha-se ao da norepinefrina. Em pacientes tratados com inibidores da MAO — particularmente inibidores da isoforma MAO-A —, esse efeito da tiramina pode ser muito intensificado, levando a aumentos acentuados da pressão sanguínea. Isso ocorre por causa da biodisponibilidade aumentada da tiramina e estoques neuronais aumentados de catecolaminas. Pacientes que tomam inibidores da MAO devem ser muito cuidadosos em evitar alimentos que contêm tiramina. Há diferenças nos efeitos de vários inibidores da MAO sobre a biodisponibilidade da tiramina, e os antagonistas da enzima isoforma-específica ou reversível podem ser mais seguros (ver Capítulos 28 e 30).

TABELA 9-5 Alimentos com reputação de ter um alto conteúdo de tiramina ou outros agentes simpatomiméticos

Alimento	Conteúdo de tiramina de uma porção média
Cerveja	4-45 mg
Feijão, favas	Irrisório (mas contém dopamina)
Queijo, natural ou envelhecido	Nulo a 130 mg (cheddar, Gruyère e Stilton especialmente alto)
Fígado de galinha	Nulo a 9 mg
Chocolate	Irrisório (mas contém feniletilamina)
Salsicha, fermentados (p. ex., salami, pepperoni, salame)	Nulo a 74 mg
Peixe defumado ou em conserva (p. ex., arenque em conserva)	Nulo a 198 mg
Escargot	(Nenhum dado encontrado)
Vinho (tinto)	Nulo a 3 mg
Levedo (p. ex., suplementos dietéticos de levedo de cerveja)	2-68 mg

Nota: Em um paciente que utiliza um fármaco inibidor irreversível da MAO, 20 a 50 mg de tiramina em uma refeição podem aumentar a pressão sanguínea significativamente (ver também Capítulo 30, "Agentes antidepressivos"). Note que somente queijo, salsichas, peixe em conserva e suplementos de levedo contêm tiramina suficiente para que sejam perigosos. Isso não exclui a possibilidade de que alguns preparados de outros alimentos contenham quantidades de tiramina significativamente maiores do que a média. Quantidades em mg como em porção regular do alimento.

B. Inibidores da recaptação de catecolaminas

Muitos inibidores dos transportadores de amina para norepinefrina, dopamina e serotonina são usados clinicamente. Embora a especificidade não seja absoluta, alguns são bastante seletivos quanto a um dos transportadores. Muitos antidepressivos, em particular os tricíclicos mais antigos, podem inibir a recaptação de norepinefrina e serotonina em graus diferentes. Isso pode causar taquicardia ortostática como efeito colateral. Alguns antidepressivos dessa classe, sobretudo a imipramina, induzem à hipotensão ortostática, presumivelmente por seu efeito similar ao da clonidina, ou por bloqueio de receptores α_1, mas o mecanismo permanece obscuro.

A **atomoxetina** é um inibidor seletivo do transportador de recaptação da norepinefrina. Portanto, suas ações são mediadas por potenciação dos níveis de norepinefrina em sinapses noradrenérgicas. É usada no tratamento de transtornos do déficit de atenção (ver adiante). A atomoxetina surpreendentemente tem pouco efeito cardiovascular, porque possui um efeito semelhante ao da clonidina no SNC para diminuir o efluxo simpático, enquanto, ao mesmo tempo, potencializa os efeitos da norepinefrina na periferia. Contudo, ela aumenta a pressão sanguínea em alguns pacientes. A recaptação da norepinefrina é particularmente importante no coração, em especial durante a estimulação simpática, o que explica por que a atomoxetina e outros inibidores da recaptação de serotonina com frequência causam taquicardia ortostática. A **reboxetina** tem características similares às da atomoxetina. A **sibutramina** é um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina e foi aprovada inicialmente pela FDA como um supressor do apetite, para o tratamento de longa duração da obesidade. Foi retirada do mercado nos Estados Unidos e em vários outros países, porque foi associada a um pequeno aumento de eventos cardiovasculares, inclusive acidentes vasculares encefálicos, em pacientes com história de doença cardiovascular, que superava os benefícios ganhos pela modesta redução de peso. A **duloxetina** é um antidepressivo bastante utilizado com efeitos inibidores balanceados de recaptação da serotonina e norepinefrina (ver Capítulo 30). Não tem sido relatado, com a duloxetina, risco cardiovascular aumentado. A duloxetina e o **milnaciprano**, outro bloqueador de transportador de serotonina e norepinefrina, são aprovados para o tratamento da dor na fibromialgia (ver Capítulo 30).

A **cocaína** é um anestésico local com uma ação simpatomimética periférica que resulta de inibição de recaptação do transmissor em sinapses noradrenérgicas (Figura 9-3). Ela entra de imediato no SNC e produz um efeito psicológico semelhante ao da anfetamina, que é de duração mais longa e mais intensa do que esta. A principal ação da cocaína no SNC é inibir a recaptação de dopamina para dentro de neurônios nos "centros de prazer" do cérebro. Essas propriedades, e o fato de que um início rápido de ação pode ser obtido quando fumada, aspirada ou injetada, tem feito da cocaína uma droga de uso abusivo pesada (ver Capítulo 32). É interessante que camundongos nocaute para transportador de dopamina ainda se autoadministram cocaína, sugerindo que a cocaína pode ter alvos farmacológicos adicionais.

Agonistas da dopamina

O **levodopa**, que é convertido em dopamina no corpo, e os **agonistas da dopamina** com ações centrais, são de valor considerável no tratamento da doença de Parkinson e da prolactinemia. Esses agentes são discutidos nos Capítulos 28 e 37.

O **fenoldopam** é um agonista de receptor D_1 que leva seletivamente à vasodilatação periférica em alguns leitos vasculares. O fenoldopam é indicado no tratamento intravenoso da hipertensão grave (ver Capítulo 11).

USOS TERAPÊUTICOS DE FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Aplicações cardiovasculares

Em concordância com o papel crítico do sistema nervoso simpático no controle da pressão sanguínea, uma das principais áreas de aplicação de simpatomiméticos é em condições cardiovasculares.

A. Tratamento de hipotensão aguda

A hipotensão aguda pode ocorrer em uma variedade de cenários, como hemorragia grave, diminuição da volemia, arritmias cardíacas, doença ou acidentes neurológicos, reações adversas ou dose excessiva de medicamentos, como fármacos anti-hipertensivos, e infecção. Se a perfusão cerebral, renal e cardíaca é mantida, a hipotensão em si geralmente não requer tratamento direto vigoroso. Em vez disso, colocar o paciente em posição de decúbito e garantir um volume adequado de fluidos enquanto o problema primário é tratado, em geral consiste no curso de ação correto. O uso de fármacos simpatomiméticos meramente para elevar a pressão arterial que não é uma ameaça imediata ao paciente pode aumentar a morbidade. Os fármacos simpatomiméticos podem ser usados em uma emergência hipotensiva para preservar o fluxo sanguíneo cerebral e coronariano. O tratamento geralmente é de curta duração, enquanto fluido intravenoso apropriado ou sangue está sendo administrado. α-Agonistas de ação direta como **norepinefrina**, **fenilefrina** e **metoxamina** têm sido usados nessa situação, quando se deseja vasoconstrição.

O **choque** é uma síndrome cardiovascular aguda complexa que resulta em redução crítica da perfusão de tecidos vitais e uma ampla variedade de efeitos sistêmicos. O choque geralmente está associado a hipotensão, estado mental alterado, oligúria e acidose metabólica. Se não tratado, o choque geralmente progride para um estado de deterioração refratário e morte. Os três mecanismos principais responsáveis por choque são hipovolemia, insuficiência cardíaca e resistência vascular alterada. Reposição de volume e tratamento da doença subjacente são as linhas mestras do tratamento do choque. Embora fármacos simpatomiméticos tenham sido usados no tratamento de praticamente todas as formas de choque, sua eficácia não está clara.

Na maioria das formas de choque, está presente vasoconstrição intensa, mediada por ativação reflexa do sistema nervoso simpático, . Realmente, esforços que visam reduzir em vez de aumentar a resistência periférica podem ser mais frutíferos para melhorar a perfusão cerebral, coronariana e renal. Decide-se melhor quanto ao uso de vasoconstritores ou vasodilatadores com base em informações sobre a causa subjacente. Seu uso pode requerer monitoramento invasivo.

O **choque cardiogênico e a insuficiência cardíaca aguda**, geralmente decorrentes de infarto maciço do miocárdio, tem um prognóstico ruim. Perfusão assistida mecanicamente e cirurgia cardíaca de emergência têm sido utilizadas em algumas situações. A reposição ótima de fluidos requer monitoramento da pressão em cunha capilar pulmonar e de outros parâmetros da função cardíaca. Agentes inotrópicos positivos, como dopamina ou dobutamina, podem prover alívio de curta duração dos sintomas de insuficiência cardíaca, em pacientes com disfunção ventricular avançada. Em doses baixas a moderadas, esses fármacos podem aumentar o débito cardíaco e, em comparação com a norepinefrina, causar relativamente pouca vasoconstrição periférica. O isoproterenol aumenta a frequência cardíaca e o trabalho do coração mais do que a dopamina ou a dobutamina. (Ver Capítulo 13 para uma discussão do choque associado ao infarto do miocárdio.)

Infelizmente, o paciente com choque pode não responder a qualquer dessas manobras terapêuticas; então, usam-se vasoconstritores para se manter a pressão sanguínea. A perfusão coronariana pode ser melhorada, mas esse ganho é contrabalançado pelo aumento da demanda miocárdica por oxigênio, bem como por vasoconstrição mais grave nos vasos sanguíneos das vísceras abdominais. Portanto, a meta da terapia no choque deve ser otimizar a perfusão tissular, e não a pressão arterial.

B. Hipotensão ortostática crônica

Quando se fica de pé, as forças gravitacionais induzem o acúmulo de sangue nas veias, resultando em diminuição do retorno venoso. Normalmente, uma diminuição da pressão arterial é prevenida por ativação simpática reflexa, com aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição periférica arterial e venosa. A deficiência dos reflexos autonômicos que regulam a pressão sanguínea pode provocar hipotensão ortostática crônica. Isso se deve com maior frequência a medicamentos que interferem na função autonômica (p. ex., imipramina e outros antidepressivos tricíclicos, α-bloqueadores usados no tratamento de retenção urinária e diuréticos), diabetes e outras doenças causadoras de neuropatias autonômicas periféricas e, menos comumente, distúrbios degenerativos primários do sistema nervoso autonômico, como no estudo de caso descrito no começo do capítulo.

Aumentar a resistência periférica é uma das estratégias de tratamento da hipotensão ortostática crônica, e fármacos que ativam receptores α são usados com tal propósito. A midodrina, um α_1-agonista ativo por via oral, com frequência é usada para essa indicação. Outros simpatomiméticos, como efedrina oral ou fenilefrina, também são utilizados.

C. Aplicações cardíacas

As catecolaminas como isoproterenol e epinefrina têm sido usadas no manejo temporário de emergência do bloqueio cardíaco total e parada cardíaca. A epinefrina pode ser útil na parada cardíaca, em parte por redistribuir o fluxo de sangue durante a ressuscitação cardiorrespiratória para as coronárias e para o cérebro. Entretanto, marca-passos eletrônicos são mais seguros e efetivos no bloqueio cardíaco, e devem ser inseridos o mais cedo possível se houver qualquer indicação de bloqueio contínuo de alto grau.

A **injeção de dobutamina** é usada como uma **prova cardíaca de esforço** farmacológica. A dobutamina aumenta a contratilidade do miocárdio e promove vasodilatação coronariana e sistêmica. Essas ações provocam aumento da frequência cardíaca e do trabalho miocárdico, bem como revelam áreas de isquemia no miocárdio detectadas por ecocardiograma ou técnicas de medicina nuclear. A dobutamina é usada com frequência em pacientes incapazes de exercício durante a prova de esforço.

D. Indução de vasoconstrição local

A redução de fluxo sanguíneo local ou regional é desejável para que se obtenha hemóstase na cirurgia, para reduzir a difusão de anestésicos locais para fora do sítio de administração e para diminuir a congestão de membranas mucosas. Em cada exemplo, deseja-se a ativação de receptor α, e a escolha do agente depende da eficácia máxima necessária, da duração de ação que se quer e da via de administração.

A hemastase farmacológica efetiva, com frequência necessária na cirurgia facial, oral e nasofaringeana, requer fármacos de alta eficácia administrados em concentração elevada por aplicação local. A epinefrina geralmente é aplicada por via tópica em tampões nasais (para epistaxe) ou em um cordão gengival (para gengivectomia). A cocaína ainda é usada algumas vezes para cirurgia nasofaringeana, porque combina um efeito hemostático com anestesia local.

A combinação de α-agonistas com alguns anestésicos locais prolonga muito a duração do bloqueio nervoso por infiltração; a dose total de anestésico local (e a probabilidade de toxicidade) pode, por isso, ser reduzida. Epinefrina, a 1:200.000, é o agente preferido para essa aplicação, mas norepinefrina, fenilefrina e outros α-agonistas também têm sido usados. Efeitos sistêmicos sobre o coração e sobre a vasculatura periférica podem ocorrer mesmo com a administração local do fármaco, mas em geral são mínimos. O uso de epinefrina com anestesia local de leitos vasculares de extremidades (dedos, nariz e orelhas) não tem sido aconselhado por causa do medo de necrose isquêmica. Estudos recentes sugerem que ela pode ser usada (com cautela) para essa indicação.

Os descongestionantes de membranas mucosas são α-agonistas que reduzem o desconforto da febre do feno e, em grau menor, do resfriado comum, pela diminuição do volume da mucosa nasal. Esses efeitos provavelmente são mediados por receptores α_1. Infelizmente, a hiperemia de rebote pode seguir-se ao uso desses agentes, e o uso tópico repetido de concentrações altas do fármaco pode resultar em alterações isquêmicas nas membranas mucosas, provavelmente em consequência da vasoconstrição de artérias nutrientes. A constrição desses vasos pode envolver a ativação de receptores α_2, e a fenilefrina costuma ser usada em *sprays* descongestionantes nasais. Uma duração de ação mais longa — ao custo de concentrações locais muito mais baixas e maior potencial para efeitos cardíacos e no SNC — pode ser obtida pela administração oral de agentes como a efedrina ou um de seus isômeros, a pseudoefedrina. Descongestionantes tópicos de ação prolongada incluem a xilometazolina e a oximetazolina. A maioria desses descongestionantes de membranas mucosas está disponível como produtos para venda sem prescrição.

Aplicações pulmonares

Um dos usos mais importantes dos fármacos simpatomiméticos é na terapia da asma brônquica. Fármacos β_2-seletivos (salbutamol, metaproterenol, terbutalina) são usados com esse propósito. Preparados de ação curta são usados de modo apenas transitório no tratamento agudo de sintomas de asma. No tratamento da asma crônica em adultos, os β_2-agonistas de ação prolongada devem ser usados somente em adição a esteroides, porque podem aumentar a morbidade se empregados isoladamente. Há menos consenso sobre seu benefício em crianças. β_2-Agonistas de ação prolongada também são usados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Fármacos não seletivos agora são usados raramente, porque têm maior probabilidade de efeitos colaterais do que os fármacos seletivos. O uso de β-agonistas para o manejo da asma é discutido no Capítulo 20.

Anafilaxia

O choque anafilático e reações imediatas correlatas (tipo I) mediadas por IgE afetam o sistema respiratório e o cardiovascular. A síndrome de broncospasmo, congestão de membranas mucosas, angioedema e hipotensão grave geralmente respondem de forma rápida à administração parenteral de **epinefrina**, 0,3 a 0,5 mg (0,3-0,5 mL de uma solução de epinefrina a 1:1.000). A injeção intramuscular pode ser a via de administração preferível, pois o fluxo sanguíneo cutâneo (e, portanto, a absorção sistêmica do fármaco por injeção subcutânea) é imprevisível em pacientes hipotensivos. Em alguns pacientes com função cardiovascular deficiente, é necessária a injeção intravenosa de epinefrina. Glicocorticoides e anti-histamínicos (antagonistas de ambos os receptores H_1 e H_2) são úteis como terapia secundária na anafilaxia. O uso desses agentes precede a era de ensaios clínicos controlados, mas a extensa experiência experimental e clínica dá suporte ao uso de epinefrina como o agente de escolha na anafilaxia, presumivelmente porque a epinefrina ativa receptores α, β_1 e β_2, todos importantes na reversão dos processos fisiopatológicos por trás da anafilaxia. Recomenda-se que os pacientes em risco de hipersensibilidade a picadas de insetos, alergias alimentares graves ou outros tipos de anafilaxia portem epinefrina em um autoinjetor para autoadministração.

Aplicações oftálmicas

A fenilefrina é um agente midriático efetivo com frequência usado para facilitar o exame da retina. Também é um descongestionante útil para hiperemia alérgica leve e coceira das membranas conjuntivais. Simpatomiméticos administrados como colírio também têm utilidade na localização da lesão na síndrome de Horner. (Ver Quadro: Aplicação da farmacologia básica a um problema clínico.)

O glaucoma responde a uma variedade de fármacos simpatomiméticos e simpatoplégicos. (Ver Quadro: O tratamento do glaucoma, no Capítulo 10.) A epinefrina e seu pró-fármaco dipivefrina são pouco usadas atualmente, mas os agentes β-bloqueadores estão entre as terapias mais importantes. **Apraclonidina** e **brimonidina** são agonistas α_2-seletivos que também diminuem a pressão intraocular e são aprovados para uso no glaucoma. O mecanismo de ação desses fármacos no tratamento do glaucoma ainda é incerto; efeitos neuroprotetores diretos podem estar envolvidos, em adição aos benefícios de redução da pressão intraocular.

Aplicações geniturinárias

Como observado anteriormente, os agentes β_2 seletivos relaxam o útero grávido. **Ritodrina**, **terbutalina** e fármacos similares têm sido usados para suprimir o trabalho de parto prematuro. A meta é adiar o trabalho de parto por tempo suficiente para garantir a maturação adequada do feto. Esses fármacos retardam o trabalho de parto por vários dias. Com isso, ganha-se tempo para a administração de corticosteroides, que diminuem a incidência da síndrome de angústia respiratória neonatal.

Aplicação da farmacologia básica a um problema clínico

A síndrome de Horner é uma condição — geralmente unilateral — que resulta da interrupção dos nervos simpáticos para a face. Os efeitos compreendem vasodilatação, ptose, miose e perda de sudorese no lado afetado. A síndrome pode ser causada por uma lesão, pré-ganglionar ou pós-ganglionar, como um tumor. O conhecimento da localização da lesão ajuda a determinar a terapia mais adequada.

Uma lesão localizada em um nervo causa degeneração da porção distal daquela fibra e perda do conteúdo de transmissores da terminação nervosa degenerada — sem afetar neurônios inervados pela fibra. Portanto, uma lesão pré-ganglionar deixa o neurônio adrenérgico pós-ganglionar intacto, ao passo que uma lesão pós-ganglionar resulta em degeneração das terminações nervosas adrenérgicas e perda das catecolaminas armazenadas nelas. Como os simpatomiméticos de ação indireta requerem estoques normais de catecolaminas, tais fármacos podem ser usados para testar a presença de terminações nervosas adrenérgicas normais. A íris, por ser facilmente visível e responsiva a simpatomiméticos tópicos, é um tecido de ensaio conveniente no paciente.

Se a lesão da síndrome de Horner for pós-ganglionar, simpatomiméticos de ação indireta (p. ex., cocaína, hidroxianfetamina) não dilatarão a pupila anormalmente constrita, porque as catecolaminas já foram perdidas das terminações nervosas na íris. Em contraste, a pupila se dilata em resposta à fenilefrina, que age diretamente sobre os receptores α na musculatura lisa da íris. Um paciente com lesão pré-ganglionar, por outro lado, mostra uma resposta normal a ambos os fármacos, visto que as fibras pós-ganglionares e seus estoques de catecolamina permanecem intactos nesta situação.

Entretanto, uma metanálise de ensaios mais antigos e um estudo randomizado sugerem que o tratamento com β-agonistas pode não ter benefício significativo sobre a mortalidade perinatal do lactente e ainda aumentar a morbidade materna.

A terapia com simpatomimético oral ocasionalmente é útil no tratamento da incontinência de estresse. Pode-se utilizar efedrina ou pseudoefedrina.

Aplicações no SNC

As anfetaminas têm um efeito de elevação do humor (euforizante); esse efeito é a base para o uso abusivo disseminado deste grupo de fármacos (ver Capítulo 32). As anfetaminas também têm ação de vigília, postergadora do sono, que se manifesta por melhoria da atenção em tarefas repetitivas e por aceleração e dessincronização do eletroencefalograma. Uma aplicação terapêutica desse efeito é no tratamento da narcolepsia. A **modafinila**, um novo substituto da anfetamina, é aprovada para uso na narcolepsia, e alega-se que tem menos desvantagens (mudanças de humor excessivas, insônia e potencial de uso abusivo) do que a anfetamina nessa condição. O efeito supressor de apetite desses agentes é facilmente demonstrado em animais usados em experimentos. Em seres humanos obesos, pode ser observada uma resposta inicial encorajadora, mas não há evidências de que a melhoria a longo prazo do controle do peso seja obtida somente com anfetaminas, em especial quando administradas por um período relativamente curto. Uma aplicação conclusiva de simpatomiméticos ativos no SNC é no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), uma síndrome comportamental que consiste em intervalo de atenção curto, comportamento físico hipercinético e problemas de aprendizado. Alguns pacientes com essa síndrome respondem bem a doses baixas de **metilfenidato** e agentes correlatos. Fórmulas de liberação prolongada de metilfenidato simplificam os regimes de dosagem e aumentam a adesão à terapia, especialmente em crianças em idade escolar. Preparados de liberação lenta ou contínua dos α_2-agonistas clonidina e guanfacina também são efetivos em crianças com TDAH. Ensaios clínicos sugerem que o modafinil também pode ser útil no TDAH, mas, como seu perfil de segurança em crianças ainda não foi definido, não recebeu aprovação da FDA para essa indicação.

Usos terapêuticos adicionais

Embora o uso primário do α_2-agonista **clonidina** seja no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11), tem se verificado que o fármaco possui eficácia no tratamento da diarreia em diabéticos com neuropatia autonômica, talvez por causa de sua capacidade de aumentar a absorção de sal e água do intestino. Além disso, a clonidina tem eficácia na diminuição da ânsia por narcóticos e álcool durante abstinência e facilita a abstinência de cigarros. A clonidina também tem sido usada para diminuir as ondas de calor da menopausa e está sendo usada experimentalmente para reduzir a instabilidade hemodinâmica durante anestesia geral. A **dexmedetomidina** é um α_2-agonista usado para sedação em circunstâncias de cuidados intensivos e durante anestesia (ver Capítulo 25). Ela embota a resposta simpática à cirurgia, o que é benéfico em algumas situações. Diminui a necessidade de opioides para controle da dor e não deprime a ventilação. A clonidina também é usada às vezes como medicação pré-anestésica. A **tizanidina** é um α_2-agonista usado como relaxante muscular (ver Capítulo 27).

RESUMO Fármacos simpatomiméticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
α_1-AGONISTAS				
• Midodrina	Ativa a fosfolipase C, resultando em aumento do cálcio intracelular e vasoconstrição	Contração dos músculos lisos vasculares aumentando a pressão arterial (PA)	Hipotensão ortostática	Oral • Pró-fármaco convertido em fármaco ativo com um pico de efeito em 1 hora • *Toxicidade:* Hipertensão supina, piloereção (arrepios) e retenção urinária
• *Fenilefrina: Pode ser usada IV para manutenção da TA a curto prazo na hipotensão aguda e na intranasal para produzir vasoconstrição local como um descongestionante*				
α_2-AGONISTAS				
• Clonidina	Inibe a adenililciclase e interage com outras vias intracelulares	A vasoconstrição é mascarada por efeito simpatolítico central, que abaixa a PA	Hipertensão	Oral • transdérmica • pico de efeito em 1 a 3 horas • meia-vida do fármaco oral de aproximadamente 12 horas • produz boca seca e sedação
• *Metildopa, guanfacina e guanabenzo: Também usados como simpatolíticos centrais*				
• *Dexmedetomidina: Efeitos sedativos proeminentes e usada em anestesia*				
• *Tizanidina: Usada como um relaxante muscular*				
• *Apraclonidina e brimonidina: Usados no glaucoma para reduzir a pressão intraocular*				
β_1-AGONISTAS				
• Dobutamina[1]	Ativa a adenililciclase, aumentando a contratilidade do miocárdio	Efeito inotrópico positivo	Choque cardiogênico, insuficiência cardíaca aguda	IV • requer titulação da dose para efeito desejado
β_2-AGONISTAS				
• Salbutamol	Ativa a adenililciclase	Dilatação dos músculos lisos brônquicos	Asma	Inalação • duração de 4 a 6 horas • *Toxicidade:* Tremores, taquicardia
• *Ver outros β_2-agonistas no Capítulo 20*				
DOPAMINA				
D_1-Agonistas				
• Fenoldopam	Ativa a adenililciclase	Relaxamento dos músculos lisos vasculares	Hipertensão	Requer titulação da dose para efeito desejado
D_2-AGONISTAS				
• Bromocriptina	Inibe a adenililciclase e interage com outras vias intracelulares	Mimetiza as ações da dopamina no SNC	Doença de Parkinson, prolactinemia	Oral • *Toxicidade:* Náuseas, cefaleia, hipotensão ortostática
• *Ver outros D_2-agonistas nos Capítulos 28 e 37*				

[1] A dobutamina tem outras ações além do efeito β_1-agonista. Ver texto para detalhes.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



Anfetamina, mistura racêmica
(transtorno do déficit de atenção e hiperatividade [TDAH], narcolepsia)
Oral: comprimidos 5, 10 mg
Oral: misturas 1:1:1:1 de sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina e sacarato de dextroanfetamina, formulado para conter um total de 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, ou 30 mg em comprimidos; ou 10, 20, ou 30 mg em cápsulas

Apraclonidina
(glaucoma)
Tópico: soluções oftálmicas a 0,5, 1%

Armodafinila
(narcolepsia)
Oral: comprimidos 50, 150, 250 mg

Brimonidina
(glaucoma)
Tópico: solução oftálmica a 0,15; 0,2%

Dexmedetomidina
(sedação)
Parenteral: 100 mcg/mL

Dexmetilfenidato
(TDAH)
Oral: comprimidos 2,5; 5; 10 mg
Oral liberação prolongada: cápsulas 5, 10, 15, 20, 30 mg

Dextroanfetamina
(TDAH, narcolepsia)
Oral: comprimidos 5, 10 mg
Oral liberação prolongada: cápsulas 5, 10, 15 mg
Oral misturas com anfetamina: ver Anfetamina

Dobutamina
(hipotensão)
Parenteral: 12,5 mg/mL em ampolas de 20 mL para injeção

Dopamina
(hipotensão)
Parenteral: 40, 80, 160 mg/mL para injeção; 80, 160, 320 mg/100 mL em SG a 5% para injeção

Efedrina
(hipotensão, asma)
Oral: cápsulas 25 mg
Parenteral: 50 mg/mL, para injeção

Epinefrina
(anafilaxia, hipotensão, asma)
Parenteral: 1:1.000 (1 mg/mL), 1:2.000 (0,5 mg/mL), 1:10.000 (0,1 mg/mL), 1:100.000 (0,01 mg/mL) para injeção
Parenteral autoinjetor: 1:1.000 (1 mg/mL), 1.2.000 (0,5 mg/mL)
Colírio: gotas a 0,1; 0,5; 1, 2%
Nasal: gotas a 0,1% e *spray*
Aerossol para broncospasmo: *spray*/0,22 mg
Solução para nebulizador aerossol: 1:100

Fenilefrina
(hipotensão, descongestionante)
Oral: comprimidos mastigáveis 10 mg
Parenteral: 10 mg/mL para injeção
Nasal: gotas a 0,125; 0,16; 0,25; 0,5; 1%
Oftálmico: solução a 0,12, 2,5, 10%

Fenoldopam
(hipertensão)
Parenteral: 10 mg/mL para infusão IV

Hidroxianfetamina
(midriático)
Oftálmico: gotas a 1% (inclui tropicamida a 0,25%)

Isoproterenol
(bradicardia)
Parenteral: 1:5.000 (0,2 mg/mL), 1:50.000 (0,02 mg/mL) para injeção

Metaraminol
(hipotensão)
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Metanfetamina
(TDAH)
Oral: comprimidos 5 mg

Metilfenidato
(TDAH), narcolepsia)
Oral: comprimidos 5, 10, 20 mg
Oral liberação prolongada: comprimidos 10, 18, 20, 27, 36, 54 mg; cápsulas 20, 30, 40 mg

Midodrina
(hipotensão)
Oral: comprimidos 2,5; 5; 10 mg

Modafinil
(narcolepsia)
Oral: comprimidos 100, 200 mg

Nafazolina
(descongestionante)
Nasal: gotas e *spray* a 0,05%,

Norepinefrina
(hipotensão)
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Oximetazolina
(descongestionante)
Nasal: *spray* a 0,05%
Oftálmico: gotas a 0,025%

Pseudoefedrina
(descongestionante)
Oral: comprimidos 30, 60 mg; cápsulas 30, 60 mg; xaropes 15, 30 mg/5 mL; gotas 7,5mg/0,8 mL
Oral liberação prolongada: comprimidos, cápsulas 120, 240 mg

Tetraidrozolina
(descongestionante)
Nasal: gotas a 0,05; 0,1%
Oftálmico: gotas a 0,05%

Tizanidina
(relaxante muscular)
Oral: cápsulas 2, 4, 6 mg; 2, 4 mg

Xilometazolina
(descongestionante)
Nasal: gotas a 0,05; 0,1 %

[1] As indicações clínicas primárias são dadas entre parênteses. Os α_2-agonistas usados na hipertensão estão listados no Capítulo 11. Os β_2-agonistas usados na asma estão listados no Capítulo 20. Os inibidores de transportador de norepinefrina estão listados no Capítulo 30.

REFERÊNCIAS

Brown SG: Cardiovascular aspects of anaphylaxis: Implications for treatment and diagnosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:359.

Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003;348:538.

Gainetdinov RR et al.: Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. Annu Rev Neurosci 2004;27:107.

Hawrylyshyn KA et al.: Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. Trends Pharmacol Sci 2004;25:449.

Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR: Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice: Recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. Neuropharmacology 2004;47:1117.

Johnson M: Molecular mechanisms of β_2-adrenergic receptor function, response, and regulation. J Allergy Clin Immunol 2006;117:18.

Kaufmann H, Biaggioni I: Orthostatic hypotension. In Shapira AHV (editor): *Neurology and Clinical Neurosciences*. Mosby Elsevier, 2007:354-361.

Koch WJ: Genetic and phenotypic targeting of beta-adrenergic signaling in heart failure. Mol Cell Biochem 2004;263:5.

Koshimizu T et al.: Recent progress in alpha$_1$-adrenoceptor pharmacology. Biol Pharm Bull 2002;25:401.

Lefkowitz RJ, Shenoy SK: Transduction of receptor signals by beta-arrestins. Science 2005;308:512.

Minzenberg MJ, Carter CS: Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacol 2008;33:1477.

Mitler MM, Hayduk R: Benefits and risks of pharmacotherapy for narcolepsy. Drug Saf 2002;25:791.

Oldenburg O et al.: Treatment of orthostatic hypotension. Curr Opin Pharmacol 2002;2:740.

Philipp M, Hein L: Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. Pharmacol Ther 2004;101:65.

Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 2002;415:206.

Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM: The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. Br J Clin Pharmacol 2005; 60:235.

Sicherer SH, Simons FE: Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. Pediatrics 2007;119:638.

Simons FE: Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S402.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381.

Wechsler ME, Israel E: How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:12.

Wechsler ME et al.: Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:519.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O quadro clínico é de insuficiência autonômica. O melhor indicador disso é a queda profunda da pressão sanguínea ortostática sem aumento compensador adequado da frequência cardíaca. A insuficiência autonômica pura é um distúrbio neurodegenerativo que afeta seletivamente fibras autonômicas periféricas. A pressão sanguínea dos pacientes depende muito de quanto tônus simpático residual eles têm, daí a piora sintomática da hipotensão ortostática que ocorreu quando esse paciente recebeu o bloqueador α, tansulosina. De modo inverso, esses pacientes são hipersensíveis aos efeitos pressores de α-agonistas e outros simpatomiméticos. Por exemplo, o α-agonista, midodrina, pode aumentar a pressão arterial significativamente em doses com nenhum efeito em indivíduos normais e ser usado para tratar sua hipotensão ortostática. Deve ser observada cautela no uso de fármacos simpatomiméticos (inclusive agentes vendidos sem prescrição) e simpatolíticos.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 10

Fármacos antagonistas de adrenoceptores

David Robertson, M.D., e Italo Biaggioni, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 46 anos de idade consulta seu médico por causa de palpitações e cefaleia. Ela gozava de boa saúde até um ano atrás, quando começaram crises de batimentos rápidos do coração. As crises tornaram-se mais intensas e passaram a ser acompanhadas de cefaleia pulsátil e sudorese profusa. O exame físico revelou uma pressão arterial de 150/90 mmHg e uma frequência cardíaca de 88 bpm. Durante o exame físico, a palpação do abdome provocou um episódio súbito e típico, com uma elevação da pressão para 210/120 mmHg, frequência cardíaca de 122 bpm, sudorese profusa e palidez facial. Isso foi acompanhado de cefaleia intensa. Qual a provável causa desses episódios? O que causou a elevação tão acentuada da pressão sanguínea e frequência cardíaca durante o exame? Que tratamentos poderiam ajudar essa paciente?

As catecolaminas são relevantes em muitas respostas fisiológicas e fisiopatológicas, como descrito no Capítulo 9. Portanto, os fármacos que bloqueiam seus receptores têm efeitos importantes, alguns dos quais de grande valor clínico. Esses efeitos variam drasticamente conforme a seletividade do fármaco a receptores α e β. A classificação dos adrenoceptores em subtipos α_1, α_2 e β e os efeitos da ativação desses receptores são discutidos nos Capítulos 6 e 9. O bloqueio de receptores periféricos de dopamina é de pouca importância clínica no presente. Em contraste, o bloqueio de receptores de dopamina no sistema nervoso central é muito importante; os fármacos que agem sobre estes receptores são discutidos nos Capítulos 21 e 29. Este capítulo lida com antagonistas farmacológicos cujo principal efeito é ocupar receptores α_1, α_2 ou β fora do sistema nervoso central e prevenir sua ativação por catecolaminas e agonistas correlatos.

Para a pesquisa farmacológica, os fármacos antagonistas dos adrenoceptores α_1 e α_2 têm sido muito úteis na exploração experimental da função do sistema nervoso autonômico. Na terapêutica clínica, α-antagonistas não seletivos são usados no tratamento de feocromocitomas (tumores que secretam catecolaminas), e antagonistas α_1-seletivos são empregados em hipertensão primária e hiperplasia benigna da próstata. Os fármacos antagonistas de receptores β são úteis em uma variedade muito mais ampla de condições clínicas e estão estabelecidos firmemente no tratamento de hipertensão, cardiopatia isquêmica, arritmias, distúrbios endocrinológicos e neurológicos, glaucoma e outras condições.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DE FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES α

Mecanismo de ação

Os antagonistas de receptores α são reversíveis ou irreversíveis em sua interação com tais receptores. Os antagonistas reversíveis se dissociam dos receptores, e o bloqueio pode ser superado com concentrações suficientemente altas de agonistas; os fármacos irreversíveis não se dissociam e não podem ser suplantados. A fentolamina e a prazosina (Figura 10-1) são exemplos de antagonistas reversíveis. Esses fármacos e o labetalol — usados primariamente por seus efeitos anti-hipertensivos —, bem como vários derivados do *ergot* (ver Capítulo 16) também são antagonistas reversíveis, ou agonistas parciais, de adrenoceptores α. A fenoxibenzamina, um agente relacionado com as mostardas nitrogenadas, forma um intermediário reativo etilenimônio (Figura 10-1) que se liga de modo covalente a receptores α, resultando em bloqueio irreversível.

* Os autores agradecem ao Dr. Randy Blakely, pelos comentários úteis, ao Dr. Brett English, pelas melhorias nos quadros, e aos nossos estudantes na Vanderbilt, pelos conselhos sobre clareza de conceitos.

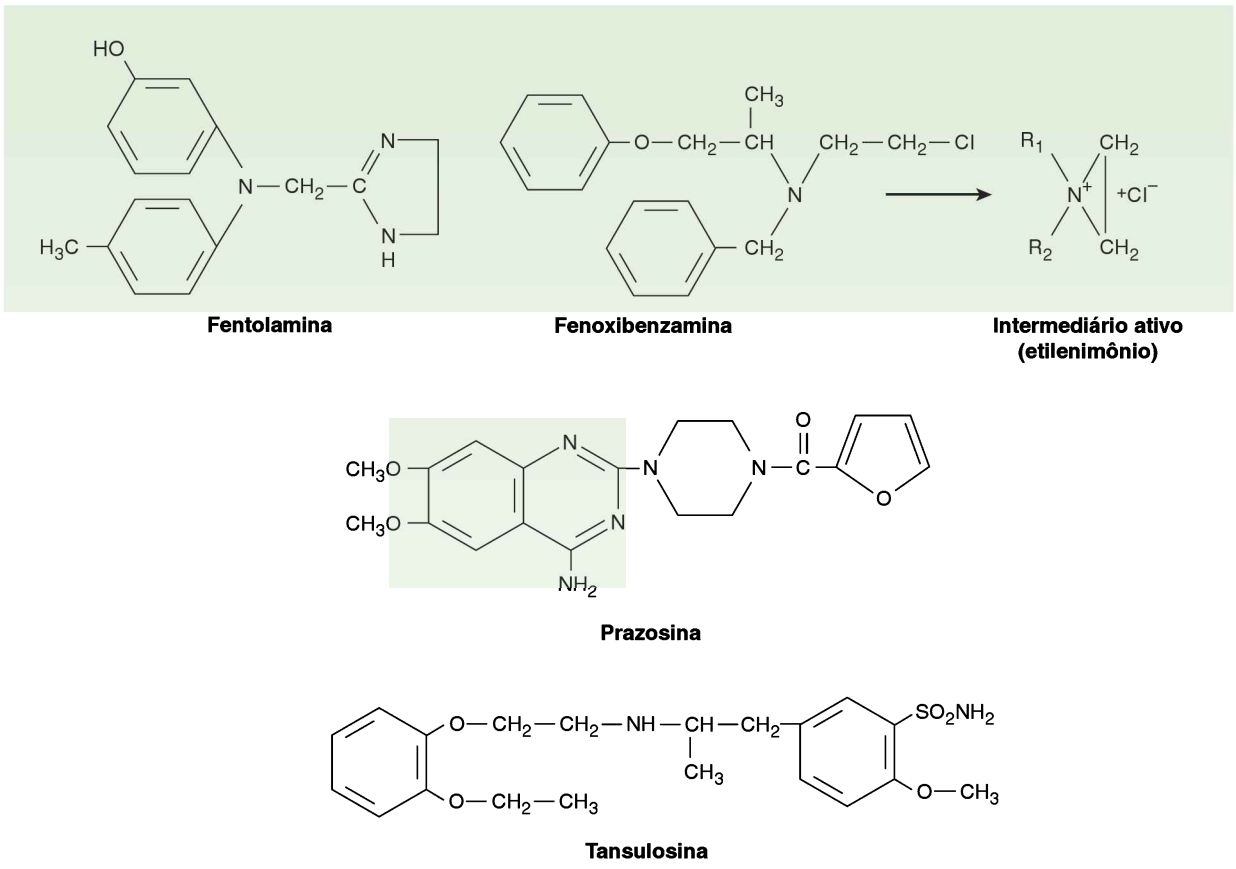


FIGURA 10-1 Estrutura de vários fármacos bloqueadores de receptores α.

A Figura 10-2 ilustra os efeitos de um fármaco reversível, em comparação com os de um agente irreversível.

Como discutido nos Capítulos 1 e 2, a duração de ação de um antagonista reversível depende muito da meia-vida do fármaco no corpo e da velocidade com que ele se dissocia de seu receptor. Quanto mais curta a meia-vida do fármaco no corpo, menos tempo leva para os seus efeitos se dissiparem. Em contraste, os efeitos de um antagonista irreversível podem persistir muito tempo depois de o fármaco haver sido depurado do plasma. No caso da fenoxibenzamina, a restauração da capacidade de resposta do tecido depois de um bloqueio extenso de receptor α depende da síntese de novos receptores, o que pode levar vários dias. A velocidade de retorno da capacidade de responsividade ao adrenoceptor α_1 pode ser de particular importância em pacientes que sofrem um evento cardiovascular súbito ou que se tornam candidatos a cirurgia de urgência.

Efeitos farmacológicos

A. Efeitos cardiovasculares

Como o tônus arteriolar e o venoso são determinados em grande parte por receptores α em músculos lisos vasculares, os fármacos antagonistas de receptores α causam uma baixa da resistência vascular periférica e da pressão sanguínea (Figura 10-3). Esses fármacos podem impedir os efeitos pressores de doses usuais de α-agonistas; na verdade, no caso de agonistas com ambos os efeitos α e β_2 (p. ex., epinefrina), o antagonismo seletivo quanto ao receptor α pode converter uma resposta pressora em depressora (Figura 10-3). Essa mudança de resposta é chamada de **reversão da epinefrina**; ela ilustra como a ativação de receptores α e β na vasculatura pode provocar respostas opostas. Os antagonistas dos receptores α com frequência causam hipotensão ortostática e taquicardia reflexa; os bloqueadores não seletivos ($\alpha_1 = \alpha_2$, Tabela 10-1) geralmente causam taquicardia significativa, se a pressão sanguínea for reduzida abaixo do normal. A hipotensão ortostática deve-se a antagonismo da estimulação de receptores α_1 do sistema nervoso simpático nos músculos lisos vasculares; a contração de veias é um componente importante da capacidade normal de se manter a pressão sanguínea na posição de pé, pois diminui o acúmulo venoso na periferia. A constrição de arteríolas nas pernas também contribui para a resposta ortostática normal. A taquicardia pode ser mais acentuada com agentes que bloqueiam receptores α_2 pré-sinápticos no coração, visto que o aumento da liberação de norepinefrina estimulará adicionalmente os receptores β no coração.

B. Outros efeitos

O bloqueio de receptores α em outros tecidos provoca miose (pupilas pequenas) e congestão nasal. Receptores α_1 estão expressos na base da bexiga e na próstata, e seu bloqueio diminui a resistência ao fluxo de urina. Os α-bloqueadores, por

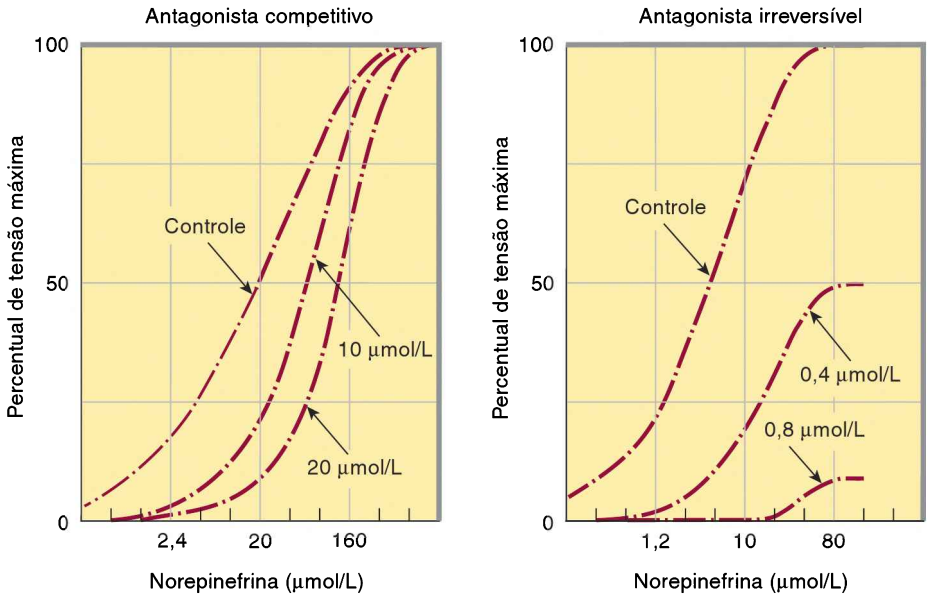


FIGURA 10-2 Curvas de resposta à dose de norepinefrina na presença de dois fármacos bloqueadores de adrenoceptores α diferentes. A tensão produzida em tiras isoladas de baço de gato, um tecido rico em receptores α, foi mensurada em resposta a doses graduadas de norepinefrina. **Esquerda**: Tolazolina, um bloqueador reversível, desviou a curva para a direita sem diminuir a resposta máxima quando presente em concentrações de 10 e 20 µmol/L. **Direita**: Dibenamina, um análogo da fenoxibenzamina e irreversível em sua ação, reduziu a resposta máxima atingível em ambas as concentrações testadas. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Bickerton RK: The response of isolated strips of cat spleen to sympathomimetic drugs and their antagonists. J Pharmacol Exp Ther 1963;142:99.)

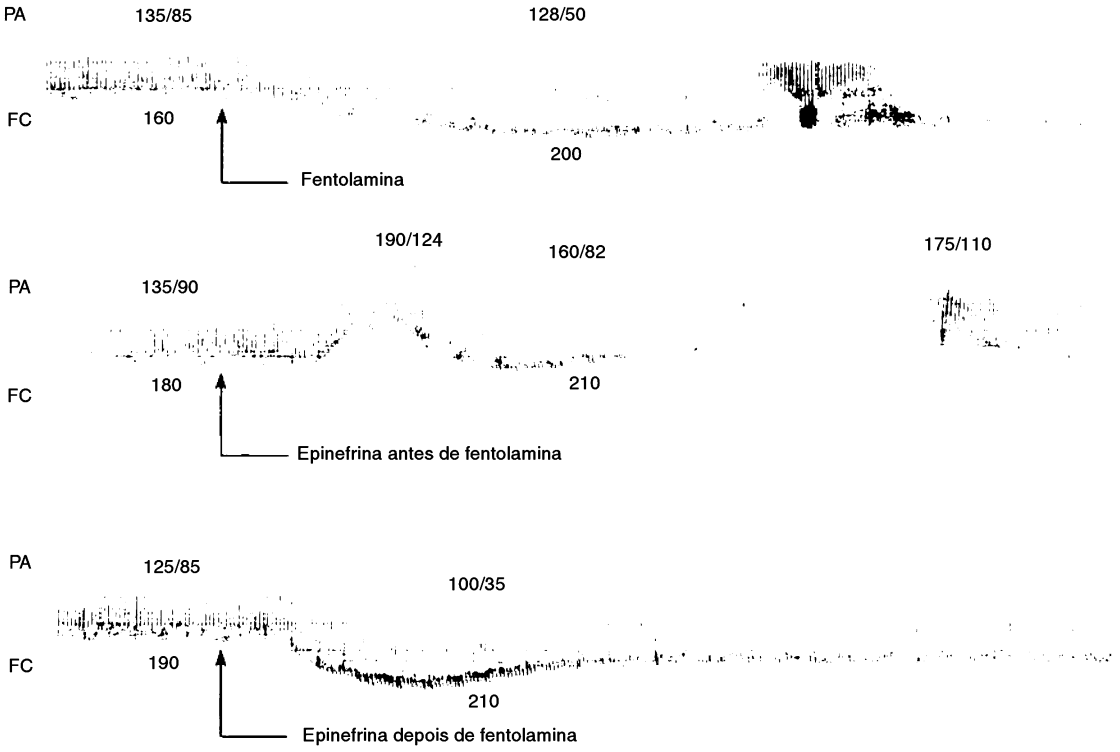


FIGURA 10-3 **Em cima**: Efeitos da fentolamina, um fármaco bloqueador de receptores α, sobre a tensão arterial em um cão anestesiado. A reversão da epinefrina é demonstrada por traçados mostrando a resposta à epinefrina antes (**no meio**) e depois (**embaixo**) da fentolamina. Todos os fármacos administrados por via intravenosa. PA, pressão arterial; FC, frequência cardíaca.

TABELA 10-1 Seletividade relativa de antagonistas para adrenoceptores

	Afinidade do receptor
α-antagonistas	
Prazosina, terazosina, doxazosina	$\alpha_1 >>>> \alpha_2$
Fenoxibenzamina	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamina	$\alpha_1 = \alpha_2$
Ioimbina, tolazolina	$\alpha_2 >> \alpha_1$
Antagonistas mistos	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
β-antagonistas	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, pembutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamina	$\beta_2 >>> \beta_1$

conseguinte, são usados terapeuticamente no tratamento de retenção urinária por hiperplasia da próstata (ver adiante). Agentes individuais podem ter outros efeitos importantes além do antagonismo a receptor α (ver adiante).

AGENTES ESPECÍFICOS

A **fenoxibenzamina** liga-se de modo covalente a receptores α, causando bloqueio irreversível de longa duração (14 a 48 horas ou mais). É um tanto seletiva quanto a receptores α_1, porém menos do que a prazosina (Tabela 10-1). O fármaco também inibe a recaptação da norepinefrina liberada das terminações nervosas adrenérgicas pré-sinápticas. A fenoxibenzamina bloqueia receptores de histamina (H_1), acetilcolina e serotonina, assim como receptores α (ver Capítulo 16).

As ações farmacológicas da fenoxibenzamina estão relacionadas primariamente com o antagonismo de eventos mediados por receptores α. O efeito mais significativo é a atenuação da vasoconstrição induzida por catecolamina. Enquanto a fenoxibenzamina causa relativamente pouca queda da pressão sanguínea em indivíduos normais em decúbito dorsal, ela reduz a pressão quando o tônus simpático está alto, por exemplo, como resultado da postura de pé, ou por causa de redução da volemia. O débito cardíaco pode estar aumentado por causa de efeitos reflexos e em função de algum bloqueio de receptores α_2 em nervos simpáticos cardíacos.

A fenoxibenzamina é absorvida após administração oral, embora a biodisponibilidade seja baixa e suas propriedades cinéticas não sejam bem conhecidas. O fármaco geralmente é administrado por via oral, começando com doses de 10 mg/dia e aumentando a dosagem progressivamente até que se obtenha o efeito desejado. Uma dose menor do que 100 mg/dia em geral é suficiente para se obter bloqueio adequado de receptores α. A fenoxibenzamina é usada sobretudo no tratamento do feocromocitoma (ver adiante).

A maioria dos efeitos colaterais da fenoxibenzamina deriva de sua ação bloqueadora de receptores α; os mais importantes são hipotensão ortostática e taquicardia. Congestão nasal e inibição da ejaculação também ocorrem. Visto que penetra o sistema nervoso central, a fenoxibenzamina pode causar efeitos específicos, inclusive fadiga, sedação e náuseas. Como é um agente alquilante, a fenoxibenzamina pode ter outros efeitos colaterais ainda não caracterizados.

A **fentolamina** é um antagonista competitivo potente, em receptores α_1 e α_2 (Tabela 10-1). A fentolamina reduz a resistência periférica por meio do bloqueio de receptores α_1 e, possivelmente, α_2 sobre a musculatura lisa vascular. Sua estimulação cardíaca deve-se ao antagonismo a receptores α_2 pré-sinápticos (levando a aumento da liberação de norepinefrina dos nervos simpáticos) e ativação simpática a partir de mecanismos barorreflexos. A fentolamina também tem efeitos inibidores menores nos receptores de serotonina, e efeitos agonistas nos receptores muscarínicos e histamínicos H_1 e H_2. Os principais efeitos colaterais da fentolamina estão relacionados com a estimulação cardíaca, que pode causar taquicardia intensa, arritmias e isquemia miocárdica. A fentolamina tem sido usada no tratamento do feocromocitoma. Além disso, é usada algumas vezes para reverter a anestesia local em sítios de tecidos moles; os anestésicos locais com frequência são dados com vasoconstritores que tornam mais lenta sua remoção. A fentolamina local permite a reversão no fim do procedimento. Infelizmente, formulações orais e intravenosas de fentolamina não estão mais disponíveis nos Estados Unidos.

A **prazosina** é uma piperazinil quinazolina efetiva no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11). É altamente seletiva quanto a receptores α_1 e, em geral, 1.000 vezes menos potente em receptores α_2. Isso explica parcialmente a ausência relativa de taquicardia vista com a prazosina, em comparação com a fentolamina e fenoxibenzamina. A prazosina relaxa o músculo liso vascular arterial e o venoso, bem como a musculatura lisa na próstata, devido a bloqueio de receptores α_1. A prazosina é extensamente metabolizada em seres humanos; em função de degradação metabólica pelo fígado, somente cerca de 50% do fármaco estão disponíveis após a administração oral. A meia-vida normalmente é de cerca de 3 horas.

A **terazosina** é outro antagonista reversível α_1-seletivo efetivo na hipertensão (ver Capítulo 11); também é aprovada para uso em homens com sintomas urinários por hiperplasia benigna da próstata (HBP). A terazosina tem biodisponibilidade alta, mas é metabolizada no fígado, e apenas uma pequena fração do fármaco inalterado é excretada na urina. A meia-vida da terazosina é de 9 a 12 horas.

A **doxazosina** é eficaz no tratamento de hipertensão e HBP. Difere da prazosina e da terazosina por ter uma meia-vida mais longa, de cerca de 22 horas. Possui biodisponibilidade moderada e é bastante metabolizada, e pouco do fármaco-mãe é excretado na urina ou nas fezes. A doxazosina tem metabólitos ativos, embora a contribuição deles aos efeitos do fármaco provavelmente seja pequena.

A **tansulosina** é um antagonista competitivo α_1 com uma estrutura bastante diferente daquela da maioria dos outros bloqueadores de receptores α_1. Tem alta biodisponibilidade e uma meia-vida de 9 a 15 horas, sendo bastante metabolizada no fígado. A tansulosina tem afinidade mais alta com receptores α_{1A} e α_{1D} do que com o subtipo α_{1B}. Evidências sugerem que a tansulosina apresenta uma potência relativamente maior em inibir a contração da musculatura lisa da *próstata versus* a musculatura lisa *vascular*, em comparação com outros antagonistas

α_1-seletivos. A eficácia do fármaco na HBP sugere que o subtipo α_{1A} pode ser o subtipo α mais importante que realiza a mediação da contração da musculatura lisa da próstata. Além disso, em comparação com outros antagonistas, a tansulosina tem menos efeito sobre a pressão sanguínea de pacientes em pé. Não obstante, é apropriado ter cautela no uso de qualquer α-antagonista em pacientes com diminuição da função do sistema nervoso simpático. Pacientes usuários de tansulosina oral e submetidos a cirurgia de catarata estão em risco aumentado da síndrome da íris flácida (IFIS) intraoperatória, caracterizada pela ondulação de uma íris flácida, propensão para prolapso da íris e constrição pupilar intraoperatória progressiva. Tais efeitos aumentam o risco da cirurgia de catarata, e complicações são mais prováveis nos 14 dias subsequentes se os pacientes estiverem tomando esses agentes.

OUTROS ANTAGONISTAS DE ADRENOCEPTOR α

A **alfuzosina** é um derivado quinazolínico α_1-seletivo aprovado para uso na HBP. Possui biodisponibilidade de cerca de 60%, é bastante metabolizada e tem meia-vida de eliminação de cerca de 5 horas. Pode aumentar o risco de prolongamento do QT em indivíduos suscetíveis. A **silodosina** se assemelha à tansulosina no bloqueio do receptor α_{1A} e é usada no tratamento de HBP. A **indoramina** é outro α_1-antagonista seletivo que também tem eficácia como anti-hipertensivo. Não está disponível nos EUA. O **urapidil** é um α_1-antagonista (seu efeito primário) que também tem ações fracas de α_2-agonista e agonista 5-HT_{1A}, e ação antagonista fraca em receptores β_1. É usado na Europa como agente anti-hipertensivo e no tratamento da hiperplasia benigna da próstata. O **labetalol** tem efeitos α_1-seletivos e β-antagônicos; é discutido adiante. Fármacos neurolépticos, como **clorpromazina** e **haloperidol**, são antagonistas potentes de receptores de dopamina, mas também são antagonistas de receptores α. Seu antagonismo a receptores α provavelmente contribui para alguns de seus efeitos colaterais, sobretudo hipotensão. De modo semelhante, o antidepressivo **trazodona** tem a capacidade de bloquear receptores α_1. Derivados do *ergot*, como, por exemplo, **ergotamina** e **di-hidroergotamina**, que causam bloqueio reversível de receptores α, provavelmente pela ação agonista parcial (ver Capítulo 16).

A **ioimbina**, um alcaloide indólico, é antagonista α_2-seletivo. É usada às vezes no tratamento de hipotensão ortostática, porque promove liberação de norepinefrina por meio do bloqueio de receptores α_2 no sistema nervoso central e na periferia. Isso aumenta a ativação simpática central e promove o aumento da liberação de norepinefrina na periferia. No passado, a ioimbina foi muito usada para tratar homens com disfunção erétil, mas foi suplantada por inibidores da 5-fosfodiesterase, como a sildenafila (ver Capítulo 12). Pode elevar bastante a pressão sanguínea, se administrada a pacientes que usam fármacos bloqueadores do transporte de epinefrina. A ioimbina reverte os efeitos anti-hipertensivos de agonistas de adrenoceptores α_2, como a clonidina. É usada em medicina veterinária para reverter a anestesia produzida por xilazina, um α_2-agonista de utilizado a fim de acalmar animais. Embora tenha sido retirada do mercado nos EUA unicamente por motivos financeiros, a ioimbina está disponível como um suplemento "nutricional".

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES α

Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor da medula suprarrenal ou de células ganglionares simpáticas. O tumor secreta catecolaminas, especialmente norepinefrina e epinefrina. A paciente do estudo de caso no começo deste capítulo tinha um feocromocitoma da suprarrenal esquerda, que foi identificado por exame de imagem. Além disso, a paciente apresentava elevação dos níveis plasmáticos e urinários de norepinefrina, epinefrina e de seus metabólitos, normetanefrina e metanefrina.

O diagnóstico de feocromocitoma é confirmado com base nos níveis plasmáticos ou urinários elevados de catecolaminas, metanefrina e normetanefrina (ver Capítulo 6). Uma vez diagnosticado bioquimicamente, as técnicas para localizar um feocromocitoma incluem imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética, e mapeamento com radiomarcadores, como I^{131}-meta-iodobenzilguanidina (MIBG), um substrato transportador de norepinefrina captado por células do tumor.

O principal uso clínico da fenoxibenzamina está no tratamento do feocromocitoma. Os pacientes têm muitos sinais e sintomas de excesso de catecolaminas, inclusive hipertensão intermitente ou mantida, cefaleias, palpitações e aumento da sudorese.

A liberação de catecolaminas armazenadas dos feocromocitomas pode ocorrer em resposta à compressão física ou estimulação química, ou espontaneamente. Quando ocorre durante a manipulação operatória do feocromocitoma, a hipertensão resultante pode ser controlada com bloqueio de receptores α ou nitroprusseto. Prefere-se o nitroprusseto, porque seus efeitos são dosados de imediato e têm uma duração de ação mais curta.

Os antagonistas de receptores α são mais úteis no manejo pré-operatório de pacientes com feocromocitoma (Figura 10-4). A administração de fenoxibenzamina no período pré-operatório ajuda a controlar a hipertensão e tende a reverter alterações crônicas resultantes da secreção excessiva de catecolaminas, como contração do volume plasmático, se presentes. Além disso, o curso operatório do paciente pode ser simplificado. Doses orais de 10 mg/dia podem ser aumentadas a intervalos de vários dias, até que a hipertensão esteja controlada. Alguns médicos dão fenoxibenzamina a pacientes com feocromocitoma por 1 a 3 semanas antes da cirurgia. Outros cirurgiões preferem operar os pacientes na ausência de tratamento com fenoxibenzamina, contando com as técnicas anestésicas modernas para controle da pressão arterial e da frequência cardíaca durante a cirurgia. A fenoxibenzamina pode ser muito útil no tratamento crônico do feocromocitoma inoperável ou metastático. Embora haja experiência menor com fármacos alternativos, a hipertensão em pacientes com feocromocitoma também responde a antagonistas reversíveis α_1-seletivos, ou a antagonistas de canal de cálcio convencionais. Os antagonistas de receptores β são necessários depois que o bloqueio de receptores α tenha sido instituído para reverter os efeitos cardíacos do excesso de catecolaminas. Os β-antagonistas não devem ser usados antes do estabelecimento efetivo do bloqueio de receptores α, pois o bloqueio de receptores β sem oposição poderia,

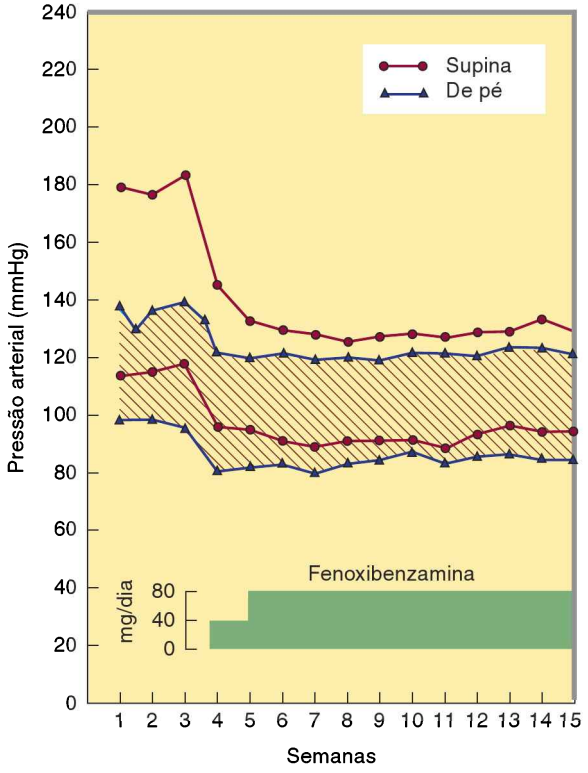


FIGURA 10-4 Efeitos da fenoxibenzamina sobre a pressão sanguínea em um paciente com feocromocitoma. A administração do fármaco foi iniciada na quarta semana, como mostrado pela barra sombreada. Pressões supinas sistólica e diastólica são indicadas pelos círculos, e as pressões em pé por triângulos e área chanfrada. Observe que o fármaco α-bloqueador reduziu drasticamente a pressão sanguínea. A redução da hipotensão ortostática, que era acentuada antes do tratamento, provavelmente se deve à normalização da volemia, uma variável que algumas vezes é bastante reduzida em pacientes com hipertensão de longa duração induzida por feocromocitoma. (Redesenhada e reproduzida, com permissão, de Engelman E, Sjoerdsma A: Chronic medical therapy for pheochromocytoma. Ann Intern Med 1961;61:229.)

teoricamente, causar elevação da pressão sanguínea pela vasoconstrição aumentada.

O feocromocitoma às vezes é tratado com **metirosina** (α-metiltirosina), o análogo α-metila da tirosina. Esse agente é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, a etapa limitadora de velocidade na síntese de dopamina, norepinefrina e epinefrina (ver Figura 6-5). A metirosina é especialmente útil em pacientes com feocromocitoma inoperável ou metastático. Como tem acesso ao sistema nervoso central, a metirosina pode causar efeitos extrapiramidais devido a níveis reduzidos de dopamina.

Emergências hipertensivas

Os fármacos antagonistas de adrenoceptores α têm aplicação limitada no manejo de emergências hipertensivas, mas o labetalol tem sido usado nesse cenário (ver Capítulo 11). Em teoria, os antagonistas de adrenoceptores α são mais úteis quando a pressão sanguínea aumentada reflete o excesso das concentrações circulantes de α-agonistas, por exemplo, no feocromocitoma, na dose excessiva de fármacos simpatomiméticos ou na abstinência de clonidina. Entretanto, geralmente se preferem outros, pois há necessidade de uma experiência considerável para o uso seguro de fármacos antagonistas de adrenoceptores α nessas situações.

Hipertensão crônica

Os membros da família de antagonistas α_1-seletivos da prazosina são fármacos eficazes no tratamento da hipertensão sistêmica leve a moderada (ver Capítulo 11). Em geral são bem tolerados, mas habitualmente não são recomendados como monoterapia para hipertensão, porque outras classes de anti-hipertensivos são mais efetivas na prevenção da insuficiência cardíaca. Seu principal efeito colateral é a hipotensão ortostática, que pode ser grave depois das primeiras poucas doses, mas afora isso é incomum. α-Antagonistas não seletivos não são usados na hipertensão sistêmica primária. A prazosina e fármacos correlatos também estão associados à tontura. Alterações ortostáticas na pressão sanguínea devem ser verificadas rotineiramente em qualquer paciente tratado para hipertensão.

É interessante considerar que o uso de antagonistas de adrenoceptores α, como a prazosina, está associado ou a nenhuma alteração dos lipídeos plasmáticos ou a concentrações aumentadas das lipoproteínas de alta densidade (HDL), o que poderia ser uma alteração favorável. O mecanismo desse efeito não é conhecido.

Doença vascular periférica

Os fármacos bloqueadores de receptores α não parecem efetivos no tratamento da doença oclusiva vascular periférica, caracterizada por mudanças morfológicas que limitam o fluxo nos vasos. Ocasionalmente, indivíduos com fenômeno de Raynaud e outras condições que envolvem vasospasmo excessivo reversível na circulação periférica realmente se beneficiam de prazosina ou fenoxibenzamina, embora bloqueadores do canal de cálcio sejam preferíveis na maioria dos casos.

Obstrução urinária

A hiperplasia benigna da próstata é comum em homens idosos. Vários tratamentos cirúrgicos são efetivos no alívio dos sintomas urinários da HBP; entretanto, a terapia medicamentosa é eficaz em muitos pacientes. O mecanismo de ação na melhoria do fluxo urinário envolve reversão parcial da contração da musculatura lisa na próstata aumentada e na base da bexiga. Tem sido sugerido que alguns antagonistas de receptores α_1 possuem efeitos adicionais sobre células da próstata que ajudam a diminuir os sintomas.

A prazosina, a doxazosina e a terazosina são eficazes em pacientes com HBP. Esses fármacos são particularmente úteis em pacientes também hipertensos. Interesse considerável tem sido enfocado sobre qual subtipo de receptor α_1 é mais importante para a contração de músculos lisos na próstata: antagonistas de receptor α_{1A} *subtipo-seletivos* podem ter melhor eficácia e segurança no tratamento dessa doença. Como indicado, é também eficaz na HBP e tem efeitos relativamente menores sobre a pressão sanguínea em uma dose baixa. Esse fármaco é preferível em pacientes que sofreram hipotensão ortostática com outros antagonistas de receptores α_1.

Disfunção erétil

Uma combinação de fentolamina com o relaxante inespecífico do músculo liso papaverina, quando injetada diretamente

no pênis, pode causar ereções em homens com disfunção sexual. A administração a longo prazo pode resultar em fibrose. A absorção sistêmica pode provocar hipotensão ortostática; o priapismo pode requerer tratamento direto com um agonista de adrenoceptores α, como a fenilefrina. Terapias alternativas para disfunção erétil incluem as prostaglandinas (ver Capítulo 18), a sildenafila e outros inibidores da GMPc fosfodiesterase (ver Capítulo 12), e a apomorfina.

Aplicações de α_2-antagonistas

Os α_2-antagonistas têm relativamente pouca atividade clínica. Apresentam benefício limitado na disfunção erétil masculina. Tem havido interesse experimental no desenvolvimento de antagonistas altamente seletivos no tratamento do diabetes tipo 2 (os receptores α_2 inibem a secreção de insulina) e da depressão psiquiátrica. É provável que a melhor compreensão dos subtipos de receptores α_2 leve ao desenvolvimento de novos fármacos subtipo-seletivos clinicamente úteis.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β

Os antagonistas de receptores β compartilham o aspecto comum de antagonizar os efeitos das catecolaminas em adrenoceptores β. Fármacos β-bloqueadores ocupam receptores β e reduzem competitivamente a ocupação dos receptores por catecolaminas e outros β-agonistas. (Poucos membros deste grupo, usados apenas para fins experimentais, ligam-se irreversivelmente a receptores β.) A maioria dos fármacos β-bloqueadores em uso clínico é de antagonistas puros; isto é, a ocupação de um receptor β por um desses fármacos não causa ativação do receptor. Contudo, alguns são agonistas parciais, isto é, causam ativação parcial do receptor, embora menos que a causada pelos agonistas totais, epinefrina e isoproterenol. Como descrito no Capítulo 2, os agonistas parciais inibem a ativação de receptores β na presença de altas concentrações de catecolamina, mas ativam moderadamente os receptores na ausência de agonistas endógenos. Por fim, evidências sugerem que alguns β-bloqueadores (p. ex., betaxolol, metoprolol) são *agonistas inversos* — fármacos que reduzem a atividade constitutiva de receptores β — em alguns tecidos. O significado clínico dessa propriedade não é conhecido.

Os fármacos bloqueadores de receptores β diferem em suas afinidades relativas por receptores β_1 e β_2 (Tabela 10-1). Alguns têm uma afinidade mais alta com receptores β_1 do que com β_2, e essa seletividade pode ter implicações clínicas importantes. Como nenhum dos antagonistas de receptores β clinicamente disponíveis é de todo específico quanto a receptores β_1, a seletividade está relacionada com a dose; ela tende a diminuir em concentrações mais altas do fármaco. Outras diferenças importantes entre β-antagonistas correlacionam-se a suas características farmacocinéticas e a efeitos anestésicos locais estabilizadores de membrana.

Quimicamente, a maioria dos fármacos antagonistas de receptores β (Figura 10-5) assemelha-se ao isoproterenol em algum grau (ver Figura 9-4).

Propriedades farmacocinéticas dos antagonistas de receptores β

A. Absorção

A maioria dos fármacos nessa classe é bem absorvida após administração oral; o pico de concentração ocorre 1 a 3 horas depois da ingestão. Estão disponíveis preparados de liberação prolongada de propranolol e metoprolol.

B. Biodisponibilidade

O propranolol sofre metabolismo hepático extenso (de primeira passagem); sua biodisponibilidade é relativamente baixa (Tabela 10-2). A proporção do fármaco que alcança a circulação sistêmica cresce quando a dose é aumentada, sugerindo que mecanismos de extração hepática se tornam saturados. Uma consequência importante da baixa biodisponibilidade do propranolol é que a administração oral do fármaco leva a concentrações muito mais baixas do que as obtidas após injeção intravenosa da mesma dose. Como o efeito de primeira passagem varia entre indivíduos, há grande variabilidade individual nas concentrações plasmáticas atingidas após propranolol oral. Pela mesma razão, a biodisponibilidade está limitada a graus variáveis na maioria dos β-antagonistas, com exceção de betaxolol, pembutolol, pindolol e sotalol.

C. Distribuição e depuração

Os β-antagonistas são distribuídos rapidamente e têm grandes volumes de distribuição. O propranolol e o pembutolol são bastante lipofílicos e atravessam de imediato a barreira hematoencefálica (Tabela 10-2). A maioria dos antagonistas β tem meias-vidas na faixa de 3 a 10 horas. Uma exceção importante é o esmolol, que é hidrolisado rapidamente e tem meia-vida de cerca de 10 minutos. O propranolol e o metoprolol são metabolizados no fígado, e pouco fármaco inalterado aparece na urina. O genótipo do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) é um determinante importante de diferenças interindividuais na depuração plasmática do metoprolol (ver Capítulo 4). Os metabolizadores pobres exibem concentrações plasmáticas 3 a 10 vezes mais altas após administração de metoprolol do que os metabolizadores extensivos. Atenolol, celiprolol e pindolol são metabolizados menos completamente. O nadolol é excretado inalterado na urina e tem meia-vida mais longa do que qualquer antagonista β disponível (até 24 horas). A meia-vida do nadolol é prolongada na insuficiência renal. A eliminação de fármacos como propranolol pode ser prolongada na presença de doença do fígado, diminuição do fluxo sanguíneo hepático ou inibição de enzimas hepáticas. É digno de nota que os efeitos farmacodinâmicos desses fármacos algumas vezes se prolongam bem além do tempo previsto pelos dados da meia-vida.

Farmacodinâmica dos fármacos antagonistas de receptores β

A maioria dos efeitos desses fármacos deve-se à ocupação e ao bloqueio de receptores β. Contudo, algumas ações podem ser causadas por outros efeitos, inclusive atividade agonista parcial em receptores β e ação anestésica local, que difere ente os β-bloqueadores (Tabela 10-2).

A. Efeitos sobre o sistema cardiovascular

Os fármacos β-bloqueadores administrados cronicamente abaixam a pressão sanguínea em pacientes com hipertensão

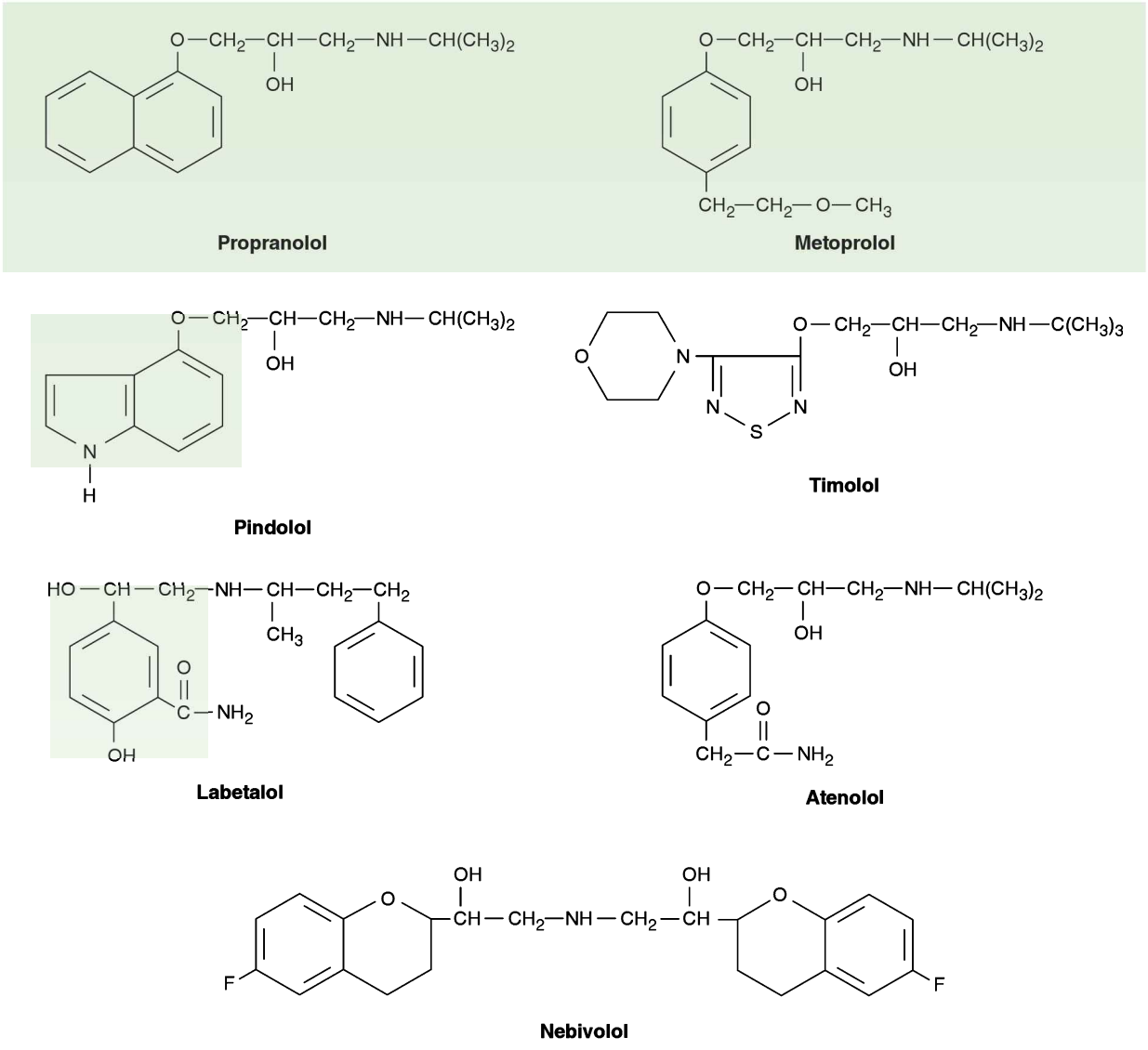


FIGURA 10-5 Estruturas de alguns antagonistas de receptores β.

(ver Capítulo 11). Os mecanismos envolvidos não são de todo compreendidos, mas provavelmente incluem supressão da liberação de renina e efeitos no sistema nervoso central. Esses fármacos geralmente *não* causam hipotensão em indivíduos sadios com pressão arterial normal.

Os antagonistas de receptores β têm efeitos proeminentes sobre o coração (Figura 10-6) e são muito valiosos no tratamento da angina (ver Capítulo 12) e insuficiência cardíaca crônica (ver Capítulo 13), e após infarto do miocárdio (ver Capítulo 14). Os efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos refletem o papel dos adrenoceptores na regulação dessas funções. A lentificação da condução atrioventricular com um intervalo PR aumentado resulta do bloqueio adrenoceptor no nodo atrioventricular. No sistema vascular, o bloqueio de receptor β opõe-se à vasodilatação mediada por β_2. Isso pode levar à elevação da resistência periférica a partir de efeitos sem oposição mediados por receptor α, como as descargas do sistema nervoso simpático em resposta à redução da pressão sanguínea devido à queda do débito cardíaco. Fármacos não seletivos e β_1-bloqueadores antagonizam a liberação de renina causada pelo sistema nervoso simpático.

No geral, embora os efeitos agudos desses fármacos possam incluir uma elevação da resistência periférica, a administração crônica provoca a queda da resistência periférica em pacientes com hipertensão.

B. Efeitos sobre o trato respiratório

O bloqueio dos receptores β_2 em músculos lisos brônquicos pode levar ao aumento da resistência nas vias respiratórias, particularmente em pacientes com asma. Os antagonistas de receptores β_1, como metoprolol e atenolol, podem ter alguma vantagem sobre β-antagonistas não seletivos, quando se deseja bloqueio de receptores β_1 no coração, e não o de β_2. Entretanto, nenhum antagonista β_1-seletivo disponível é suficientemente específico para evitar por *completo* as interações com adrenoceptores β_2. Em consequência, esses fármacos geralmente devem ser evitados

TABELA 10-2 Propriedades de vários fármacos bloqueadores de receptores β

	Seletividade	Atividade agonista parcial	Ação anestésica local	Solubilidade lipídica	Eliminação meia-vida	Biodisponibilidade aproximada
Acebutolol	β_1	Sim	Sim	Baixa	3-4 horas	50
Atenolol	β_1	Não	Não	Baixa	6-9 horas	40
Betaxolol	β_1	Não	Leve	Baixa	14-22 horas	90
Bisoprolol	β_1	Não	Não	Baixa	9-12 horas	80
Carteolol	Nenhuma	Sim	Não	Baixa	6 horas	85
Carvedilol[1]	Nenhuma	Não	Não	Moderada	7-10 horas	25-35
Celiprolol	β_1	Sim	Não	Baixa	4-5 horas	70
Esmolol	β_1	Não	Não	Baixa	10 minutos	0
Labetalol[1]	Nenhuma	Sim	Sim	Baixa	5 horas	30
Metoprolol	β_1	Não	Sim	Moderada	3-4 horas	50
Nadolol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	14-24 horas	33
Nebivolol	β_1	?[2]	Não	Baixa	11-30 horas	12-96
Pembutolol	Nenhuma	Sim	Não	Alta	5 horas	> 90
Pindolol	Nenhuma	Sim	Sim	Moderada	3-4 horas	90
Propranolol	Nenhuma	Não	Sim	Alta	3,5-6 horas	30[3]
Sotalol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	12 horas	90
Timolol	Nenhuma	Não	Não	Moderada	4-5 horas	50

[1] Carvedilol e labetalol também causam bloqueio de adrenoceptores α_1.

[2] β_1-agonista.

[3] Biodisponibilidade é dose-dependente.

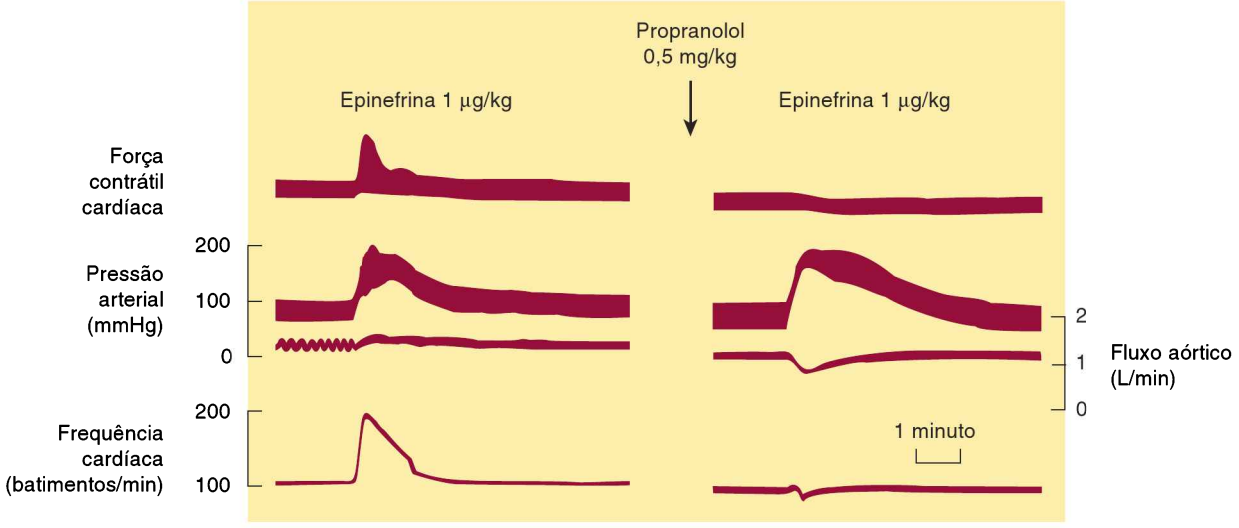


FIGURA 10-6 O efeito em um cão anestesiado da injeção de epinefrina antes e depois do propranolol. Na presença de um agente bloqueador de receptores β, a epinefrina não mais aumenta a força de contração (mensurada por um medidor de tensão ligado à parede ventricular) nem aumenta a frequência cardíaca. A pressão arterial ainda é elevada pela epinefrina porque a vasoconstrição não é bloqueada. (Reproduzida, com permissão, de Shanks RG: The pharmacology of β sympathetic blockade. Am J Cardiol 1966;18:312.)

em pacientes com asma. Por outro lado, muitos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) toleram bem esses fármacos, e os benefícios, por exemplo em pacientes com cardiopatia isquêmica concomitante, podem superar os riscos.

C. Efeitos sobre o olho

Os agentes β-bloqueadores reduzem a pressão intraocular, especialmente no glaucoma. O mecanismo geralmente relatado é a produção diminuída de humor aquoso. (Ver "Farmacologia clínica" e Quadro: O tratamento do glaucoma.)

D. Efeitos metabólicos e endócrinos

Os antagonistas de receptor β, como o propranolol, inibem a estimulação da lipólise pelo sistema nervoso simpático. Os efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos são menos claros, embora a glicogenólise no fígado humano seja pelo menos parcialmente inibida após bloqueio de receptor β_2. O glucagon é o hormônio primário usado no combate à hipoglicemia; não está claro quanto os β-antagonistas dificultam a recuperação de hipoglicemia, mas devem ser usados com cautela em pacientes diabéticos dependentes de insulina. Isso é de particular importância em pacientes diabéticos com reserva inadequada de glucagon e em pacientes pancreatectomizados, pois as catecolaminas podem ser os fatores principais na estimulação da liberação de glicose do fígado em resposta à hipoglicemia. Os fármacos seletivos de receptor β_1 podem ser menos propensos a inibirem a recuperação de hipoglicemia. Os antagonistas de receptores β são muito mais seguros naqueles pacientes com diabetes tipo 2 que não têm episódios hipoglicêmicos.

O uso crônico de antagonistas de adrenoceptores β tem sido associado a concentrações plasmáticas aumentadas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e concentrações diminuídas de colesterol HDL. Ambas as alterações são potencialmente desfavoráveis em termos de risco de doença cardiovascular. Embora as concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) geralmente não se modifiquem, há um declínio variável na razão HDL-colesterol/LDL-colesterol, que pode aumentar o risco de doença das artérias coronárias. Essas alterações tendem a ocorrer com β-bloqueadores seletivos e não seletivos, embora sejam menos prováveis com β-bloqueadores que possuem atividade simpatomimética intrínseca (agonistas parciais). Os mecanismos pelos quais os antagonistas de receptores β causam essas mudanças não são compreendidos, embora alterações na sensibilidade à ação da insulina possam contribuir.

E. Efeitos não relacionados com o bloqueio β

A atividade β-agonista parcial foi significativa no primeiro fármaco β-bloqueador sintetizado, o dicloroisoproterenol. Tem sido sugerido que a retenção de alguma atividade simpatomimética intrínseca é desejável para prevenir efeitos colaterais, como precipitação de asma ou bradicardia excessiva. O pindolol e outros agonistas parciais são observados na Tabela 10-2. Não está claro em que extensão a ação agonista parcial é clinicamente valiosa. Além disso, esses fármacos podem não ser tão efetivos quanto os antagonistas puros na prevenção secundária do infarto do miocárdio. Entretanto, são úteis em pacientes que desenvolvem bradicardia sintomática ou constrição brônquica em resposta a fármacos antagonistas puros de adrenoceptores β, mas somente se forem fortemente indicados em uma situação clínica particular.

O tratamento do glaucoma

O glaucoma é uma causa importante de cegueira e de grande interesse farmacológico, porque a forma crônica com frequência responde à terapia medicamentosa. A manifestação primária é a pressão intraocular aumentada, inicialmente não associada a sintomas. Sem tratamento, a pressão intraocular aumentada resulta em lesão da retina e do nervo óptico, com restrição de campos visuais e, finalmente, cegueira. A pressão intraocular é facilmente mensurada como parte do exame oftalmológico de rotina. Dois tipos principais de glaucoma são reconhecidos: o de ângulo aberto e o de ângulo fechado (também chamado de ângulo estreito). A forma de ângulo fechado está associada a uma câmara anterior rasa, na qual a íris dilatada pode ocluir a via de drenagem externa no ângulo entre a córnea e o corpo ciliar (ver Figura 6-9). Esta forma está associada a aumentos de pressão agudos e dolorosos, que devem ser controlados em regime de emergência com fármacos, ou prevenidos pela remoção cirúrgica de parte da íris (iridectomia). A forma de ângulo aberto do glaucoma consiste em uma condição crônica, e o tratamento é sobretudo farmacológico. Como a pressão intraocular é uma função do equilíbrio entre influxo e drenagem de líquido do globo ocular, as estratégias para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto caem em duas classes: redução da secreção de humor aquoso e aumento de seu efluxo. Tem sido verificado que cinco grupos gerais de fármacos — colinomiméticos, agonistas α, β-bloqueadores, análogos da prostaglandina F_{20} e diuréticos — são úteis para reduzir a pressão intraocular e podem ser relacionados com essas estratégias, como mostrado na Tabela 10-3. Dos cinco grupos de fármacos listados na Tabela 10-3, os análogos da prostaglandina e os β-bloqueadores são os mais populares. Essa popularidade resulta de conveniência (dosagem 1 ou 2 vezes por dia) e ausência relativa de efeitos colaterais (exceto, no caso dos β-bloqueadores, em pacientes com asma ou marca-passo cardíaco ou doença das vias de condução). Outros fármacos relatados como redutores da pressão intraocular incluem a prostaglandina E_2 e a maconha. O uso de fármacos no glaucoma de ângulo fechado agudo limita-se a colinomiméticos, acetazolamida e agentes osmóticos, precedendo a cirurgia. O início de ação dos outros agentes é lento demais nessa situação.

A ação anestésica local, também conhecida como ação "estabilizadora de membrana", é um efeito proeminente de vários β-bloqueadores (Tabela 10-2). Esta ação resulta de bloqueio anestésico local típico de canais de sódio (ver Capítulo 26) e pode ser demonstrada experimentalmente em neurônios isolados, músculo cardíaco e membrana de músculo esquelético. Contudo, é improvável que esse efeito seja importante após administração sistêmica de tais fármacos, pois a concentração plasmática geralmente obtida por essas vias é baixa demais para que os efeitos anestésicos fiquem evidentes. Os β-bloqueadores estabilizadores de membrana não são usados topicamente no

TABELA 10-3 Fármacos usados no glaucoma de ângulo aberto

	Mecanismo	Métodos de administração
Colinomiméticos		
Pilocarpina, carbacol, fisostigmina, ecotiofato, demecário	Contração do músculo ciliar, abertura da trama trabecular; drenagem aumentada	Colírio ou gel tópico; inserção de película plástica de liberação lenta
α-agonistas		
Não seletivos	Drenagem aumentada	Colírio
Epinefrina, dipivefrina		
α_2-seletivos	Secreção aquosa diminuída	Tópico, somente pós-*laser*
Apraclonidina		Tópico
Brimonidina		
β-bloqueadores		
Timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol	Secreção aquosa do epitélio ciliar diminuída	Colírio
Inibidores da anidrase carbônica		
Dorzolamida, brinzolamida	Secreção aquosa diminuída devido à falta de HCO_3^-	Tópico
Acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida		Oral
Prostaglandinas		
Latanoprosta, bimatoprosta, travoprosta, unoprostona	Drenagem aumentada	Tópico

olho, porque anestesia local da córnea seria indesejável. O sotalol é um antagonista do receptor β não seletivo que carece de ação anestésica local, mas tem efeitos antiarrítmicos classe III acentuados, refletindo o bloqueio de canal de potássio (ver Capítulo 14).

AGENTES ESPECÍFICOS (VER TABELA 10-2)

O **propranolol** é o protótipo do fármaco β-bloqueador. Conforme observado, ele tem biodisponibilidade baixa e dependente de dose. Uma forma de propranolol de longa duração está disponível; a absorção prolongada do fármaco pode ocorrer ao longo de um período de 24 horas. O fármaco tem efeitos irrisórios em receptores α e muscarínicos; entretanto, pode bloquear alguns receptores de serotonina no cérebro, embora o significado clínico seja obscuro. O propranolol não tem ação agonista parcial detectável em receptores β.

Metoprolol, **atenolol** e vários outros fármacos (Tabela 10-2) são membros do grupo β_1-seletivo. Esses agentes são mais seguros em pacientes que experimentam constrição brônquica em resposta ao propranolol. Como sua seletividade β_1 é um tanto modesta, devem ser usados com muito cuidado, se for o caso, em pacientes com história de asma. Entretanto, em pacientes selecionados com DPOC os benefícios podem exceder os riscos, como em casos de infarto do miocárdio. Os antagonistas β_1-seletivos podem ser preferíveis em pacientes com diabetes ou doença vascular periférica quando necessária a terapia com um β-bloqueador, pois os receptores β_2 provavelmente são importantes no fígado (recuperação de hipoglicemia) e nos vasos sanguíneos (vasodilatação).

O **nebivolol** é o bloqueador de receptor adrenérgico β_1 mais seletivo, embora alguns de seus metabólitos não tenham este nível de especificidade. O nebivolol tem a qualidade adicional de provocar vasodilatação. Isso se deve a uma ação do fármaco sobre a produção endotelial de óxido nítrico. O nebivolol pode aumentar a sensibilidade à insulina e não afeta adversamente o perfil lipídico.

O **nadolol** é digno de menção por sua duração de ação muito longa; seu espectro de ação assemelha-se ao do timolol. O **timolol** é um agente não seletivo sem atividade anestésica local. Possui efeitos hipotensivos oculares excelentes quando administrado topicamente no olho. O **levobunolol** (não seletivo) e o **betaxolol** (β_1-seletivo) também são usados para aplicação tópica no glaucoma; o último fármaco pode ter menor probabilidade de induzir constrição brônquica do que os antagonistas não seletivos. O **carteolol** é um antagonista de receptor β não seletivo.

Pindolol, **acebutolol**, **carteolol**, **bopindolol**,* **oxprenolol**,* **celiprolol*** e **pembutolol** são de interesse porque têm atividade β-agonista parcial. São efetivos nas principais aplicações cardiovasculares do grupo β-bloqueador (hipertensão e angina). Embora esses agonistas parciais tenham menor probabilidade de causar bradicardia e anormalidades dos lipídeos plasmáticos do que os antagonistas, o significado clínico geral da atividade simpatomimética intrínseca permanece incerto. O pindolol, talvez como resultado de ações sobre a sinalização de serotonina, pode potenciar a ação de medicamentos antidepressivos tradicionais. O celiprolol é um antagonista β_1-seletivo com uma capacidade modesta de ativar receptores β_2.

Há evidências limitadas sugestivas de que o celiprolol pode ter menos efeito colateral broncoconstritor na asma e até mesmo promover a broncodilatação. O acebutolol também é um antagonista β_1-seletivo.

* Não disponível nos EUA.

O **labetalol** é um antagonista adrenoceptor reversível disponível como uma mistura racêmica de dois pares de isômeros quirais (a molécula tem dois centos de assimetria). Os isômeros (*S,S*) e (*R,S*) são quase inativos, o isômero (*S,R*) é um α-bloqueador potente, e o isômero (*R,R*) é um β-bloqueador potente. A afinidade do labetalol por receptores α é menor do que a da fentolamina, mas o labetalol é α_1-seletivo. Sua potência como β-bloqueador é um tanto mais baixa do que a do propranolol. A hipotensão induzida pelo labetalol é acompanhada por menos taquicardia do que ocorre com a fentolamina e α-bloqueadores similares.

Carvedilol, **medroxalol*** e **bucindolol*** são antagonistas dos receptores β não seletivos com alguma capacidade de bloqueio de receptores adrenérgicos α_1. O carvedilol antagoniza as ações de catecolaminas com mais potência em receptores β do que em receptores α. Este fármaco tem uma meia-vida de 6 a 8 horas. É metabolizado no fígado, e observa-se metabolismo estereosseletivo de seus dois isômeros. Como o metabolismo do (*R*)-carvedilol é influenciado por polimorfismos na atividade de CYP2D6 e por fármacos que inibem a atividade dessa enzima (como quinidina e fluoxetina, ver Capítulo 4), podem ocorrer interações medicamentosas. O carvedilol também parece atenuar a peroxidação lipídica por radicais livres de oxigênio e inibir a mitogênese de músculo liso vascular, independentemente de bloqueio de adrenoceptor. Esses efeitos podem contribuir para os benefícios clínicos do fármaco na insuficiência cardíaca crônica (ver Capítulo 13).

O **esmolol** é um antagonista de adrenoceptor β_1-seletivo de ação ultracurta. A estrutura do esmolol contém uma ligação de éster; esterases nos eritrócitos metabolizam rapidamente o esmolol a um metabólito que tem baixa afinidade com receptores β. Em consequência, o esmolol tem uma meia-vida curta (cerca de 10 minutos). Por isso, durante infusões contínuas de esmolol, as concentrações de estado de equilíbrio são conseguidas de imediato, e as ações terapêuticas do fármaco são terminadas de modo rápido quando sua infusão é interrompida. O esmolol pode ser mais seguro de usar do que antagonistas de ação mais longa, em pacientes bastante enfermos que precisam de um antagonista de adrenoceptor β. O esmolol é útil no controle de arritmias supraventriculares, arritmias associadas a tireotoxicose, hipertensão perioperatória e isquemia miocárdica, em pacientes com enfermidade aguda.

A **butoxamina** é um fármaco em pesquisa seletivo para receptores β_2. Fármacos β_2-bloqueadores seletivos não têm sido pesquisados porque não existe uma aplicação clínica óbvia para eles; nenhum está disponível para uso clínico.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β

Hipertensão

Os fármacos bloqueadores de adrenoceptor β têm sido comprovados efetivos e bem tolerados na hipertensão. Embora muitos pacientes hipertensos respondam a um β-bloqueador usado isoladamente, o fármaco com frequência é usado com um diurético ou com um vasodilatador. Apesar da meia-vida curta de muitos β-antagonistas, esses fármacos podem ser administrados 1 ou 2 vezes por dia e ainda ter um efeito terapêutico adequado. O labetalol, um antagonista competitivo α e β, é efetivo na hipertensão, embora seu papel final ainda não esteja determinado. O uso desses agentes é discutido em maior detalhe no Capítulo 11. Há algumas evidências de que os fármacos dessa classe são menos efetivos nos idosos e em indivíduos com ancestrais africanos. Entretanto, essas diferenças são relativamente pequenas e podem não se aplicar a um paciente individual. Em verdade, visto que os efeitos sobre a pressão arterial são facilmente mensurados, o resultado terapêutico de tal indicação pode ser detectado de imediato em qualquer paciente.

Cardiopatia isquêmica

Os bloqueadores de adrenoceptor β reduzem a frequência dos episódios de angina e melhoram a tolerância ao exercício em muitos pacientes com angina (ver Capítulo 12). Essas ações estão relacionadas ao bloqueio de receptores β cardíacos, resultando em diminuição do trabalho cardíaco e redução da demanda de oxigênio. A lentificação e a regularização da frequência cardíaca podem contribuir para os benefícios clínicos (Figura 10-7). Múltiplos estudos prospectivos em larga escala indicam que o uso a longo prazo de **timolol**, **propranolol** ou **metoprolol** em pacientes que tiveram um infarto do miocárdio prolonga a sobrevida (Figura 10-8). No presente, os dados são menos prementes quanto ao uso de outros antagonistas de adrenoceptor β além dos três mencionados, para essa indicação. É significativo que inquéritos em muitas populações tenham indicado que os antagonistas de receptores β são subutilizados, levando a morbidade e mortalidade desnecessárias. Além disso, os antagonistas de adrenoceptores β são indicados na fase aguda de um infarto do miocárdio. Nessa situação, as contraindicações relativas incluem bradicardia, hipotensão, insuficiência ventricular esquerda moderada ou grave, choque, bloqueio cardíaco e doença ativa das vias respiratórias. Tem sido sugerido que certos polimorfismos em genes de adrenoceptor β_2 influenciariam a sobrevivência entre pacientes que utilizam antagonistas após síndromes coronarianas agudas.

Arritmias cardíacas

Os β-antagonistas com frequência são efetivos no tratamento de arritmias, tanto supraventriculares quanto ventriculares (ver Capítulo 14). Tem sido sugerido que a melhoria da sobrevida subsequente a infarto do miocárdio em pacientes que usam β-antagonistas deve-se à supressão das arritmias, mas isso ainda não foi comprovado. Ao aumentar o período refratário do nodo atrioventricular, os β-antagonistas tornam mais lentas as velocidades de resposta ventricular no *flutter* e na fibrilação atrial. Esses fármacos também reduzem batimentos ventriculares ectópicos, sobretudo se a atividade ectópica foi precipitada por catecolaminas. O sotalol tem efeitos antiarrítmicos envolvendo bloqueio de canal iônico em adição a sua ação de β-bloqueador, o que se aborda no Capítulo 14.

Insuficiência cardíaca

Ensaios clínicos têm demonstrado que pelo menos três β-antagonistas — metoprolol, bisoprolol e carvedilol — são efetivos na redução da mortalidade em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca crônica. Embora a administração desses

* Não disponível nos EUA.

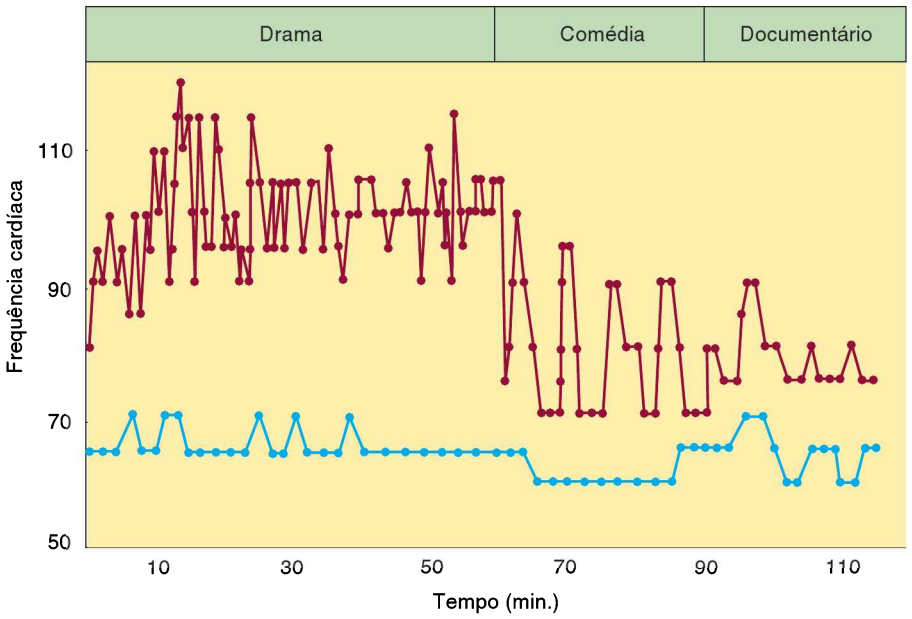


FIGURA 10-7 Frequência cardíaca em um paciente com cardiopatia isquêmica mensurada por telemetria enquanto assistindo televisão. As medidas foram iniciadas 1 hora depois de receber placebo (*linha superior, vermelha*) ou 40 mg de oxprenolol (*linha inferior, azul*), um β-agonista não seletivo com atividade agonista parcial. A frequência cardíaca não somente foi diminuída pelo fármaco nas condições deste experimento, ela também variou muito menos em resposta a estímulos. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Taylor SH: Oxprenolol in clinical practice. Am J Cardiol 1983;52:34D.)

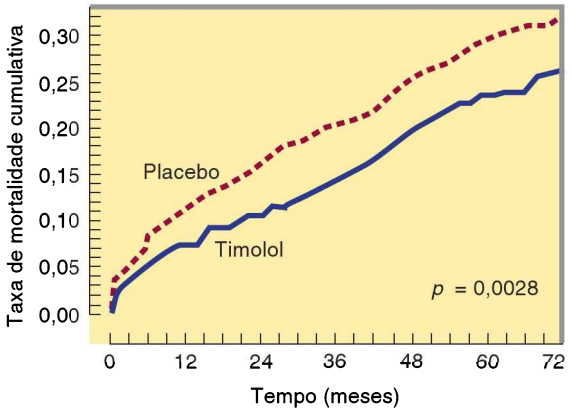


FIGURA 10-8 Efeitos da terapia com β-bloqueador sobre as taxas de mortalidade acumuladas por todas as causas no quadro de expectativa de vida durante 6 anos, entre 1.884 pacientes sobreviventes de infartos do miocárdio. Os pacientes foram alocados de forma randômica a tratamento com placebo (*linha tracejada vermelha*) ou timolol (*linha sólida azul*). (Reproduzida, com permissão, de Pederson TR: Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1055.)

agentes possa piorar a insuficiência cardíaca congestiva aguda, o uso cuidadoso de longa duração com incrementos graduais de doses em pacientes que os toleram pode prolongar a vida. Embora os mecanismos sejam incertos, parecem ter efeitos benéficos no remodelamento do miocárdio e na diminuição do risco de morte súbita (ver Capítulo 13).

Outros distúrbios cardiovasculares

Tem sido constatado que os antagonistas de receptores β aumentam o volume sistólico em alguns pacientes com cardiomiopatia obstrutiva. Pensa-se que este efeito benéfico resulta da lentificação da ejeção ventricular e da resistência diminuída ao débito. Os β-antagonistas são úteis no aneurisma dissecante da aorta para diminuir a frequência do desenvolvimento da pressão sistólica. Os β-antagonistas também têm utilidade em pacientes de risco selecionados na prevenção de desfechos cardiovasculares adversos resultantes de cirurgia não cardíaca.

Glaucoma (ver Quadro: O tratamento do glaucoma)

Verificou-se, por acaso, que a administração sistêmica de fármacos β-bloqueadores para outras indicações reduzia a pressão intraocular em pacientes com glaucoma. Depois, constatou-se que a administração tópica também reduz a pressão intraocular. O mecanismo parece envolver redução da produção de humor aquoso pelo corpo ciliar, que é ativado fisiologicamente por AMPc. O timolol e β-antagonistas correlatos são adequados para uso local no olho, porque não têm propriedades anestésicas locais. Os β-antagonistas parecem ter uma eficácia comparável à da epinefrina ou pilocarpina no glaucoma de ângulo aberto, e são mais bem tolerados pela maioria dos pacientes. Conquanto a dose máxima diária aplicada localmente (1 mg) seja pequena em comparação com as doses sistêmicas usadas no tratamento de hipertensão ou angina (10 a 60 mg), timolol suficiente pode ser absorvido do olho para causar efeitos adversos sérios no coração e nas vias aéreas, em indivíduos suscetíveis. O timolol tópico pode interagir com o verapamil administrado por via oral e aumentar o risco de bloqueio cardíaco.

Betaxolol, carteolol, levobunolol e metipranolol também são aprovados para o tratamento de glaucoma. O betaxolol tem a vantagem potencial de ser β_1-seletivo; ainda não se determinou o quanto essa vantagem potencial pode diminuir efeitos

adversos sistêmicos. O fármaco aparentemente tem causado a piora de sintomas pulmonares em alguns pacientes.

Hipertireoidismo

A ação excessiva de catecolaminas é um aspecto importante da fisiopatologia do hipertireoidismo, especialmente em relação ao coração (ver Capítulo 38). Os β-antagonistas são benéficos nessa condição. Os efeitos presumivelmente relacionam-se com o bloqueio de adrenoceptores e, talvez em parte, com a inibição da conversão periférica de tiroxina em tri-iodotironina. A última ação pode variar de um β-antagonista para outro. O propranolol tem sido bastante usado em pacientes com tempestade tireoidiana (hipertireoidismo grave); é utilizado com cautela em pacientes com essa condição para controlar a taquicardia supraventricular que com frequência precipita insuficiência cardíaca.

Doenças neurológicas

O propranolol reduz a frequência e intensidade da **enxaqueca**. Entre outros antagonistas de receptores β com eficácia preventiva estão incluídos o metoprolol e, provavelmente, também atenolol, timolol e nadolol. O mecanismo não é conhecido. Como a atividade simpática pode aumentar o tremor do músculo esquelético, não surpreende que se tenha verificado que os β-antagonistas reduzem certos **tremores** (ver Capítulo 28). As manifestações somáticas de ansiedade podem responder drasticamente a doses baixas de propranolol, sobretudo quando tomadas de modo profilático. Por exemplo, tem sido encontrado benefício em músicos com **ansiedade de performance** (**"medo de palco"**). O propranolol pode contribuir para o tratamento sintomático da abstinência de álcool em alguns pacientes.

Miscelânea

Tem sido verificado que os antagonistas de receptores β diminuem a pressão da veia porta em pacientes com cirrose. Há evidências de que tanto o propranolol quanto o nadolol diminuem a incidência do primeiro episódio de sangramento por varizes esofágicas e a taxa de mortalidade associada a hemorragia em pacientes com cirrose. O nadolol, em combinação com mononitrato de isossorbida, parece mais eficaz do que a escleroterapia na prevenção da recorrência de hemorragia em pacientes que sangraram previamente por varizes esofágicas. A ligação de veias varicosas em combinação com um β-antagonista pode ser mais eficaz.

ESCOLHA DE UM FÁRMACO ANTAGONISTA DE ADRENOCEPTOR β

O propranolol é o padrão contra o qual os β-antagonistas mais recentes desenvolvidos para uso sistêmico têm sido comparados. Em vários anos de uso muito amplo, verificou-se que o propranolol é um fármaco seguro e efetivo para muitas indicações. Como é possível que algumas ações de um antagonista de receptor β estejam relacionadas com algum outro efeito do fármaco, esses fármacos não devem ser considerados intercambiáveis para todas as aplicações. Por exemplo, somente β-antagonistas sabidamente efetivos em insuficiência cardíaca estável, ou em terapia profilática depois de infarto do miocárdio, devem ser usados para tais indicações. É possível que os efeitos benéficos de um fármaco nessas situações não sejam compartilhados por outro agente da mesma classe. As possíveis vantagens e desvantagens de antagonistas de receptores β que são agonistas parciais não têm sido definidas com clareza em situações clínicas, embora evidências atuais sugiram que sejam menos eficazes na prevenção secundária após um infarto do miocárdio, em comparação com antagonistas puros.

TOXICIDADE CLÍNICA DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β

Muitos efeitos colaterais têm sido relatados sobre o propranolol, mas em sua maioria leves. Bradicardia é o efeito colateral cardíaco mais comum dos fármacos β-bloqueadores. Às vezes pacientes observam frieza das mãos e pés no inverno. Os efeitos no sistema nervoso central incluem sedação leve, sonhos vívidos e, raramente, depressão. Deve-se considerar com seriedade a suspensão do uso de β-bloqueadores em qualquer paciente que desenvolva depressão psiquiátrica, se clinicamente viável. Tem sido alegado que fármacos antagonistas de receptores β com baixa solubilidade lipídica estão associados a uma incidência menor de efeitos colaterais no sistema nervoso central do que os compostos com solubilidade lipídica mais alta (Tabela 10-2). São necessários estudos desenhados para comparar os efeitos colaterais de vários fármacos no sistema nervoso central antes que se façam recomendações específicas, embora pareça razoável experimentar os fármacos hidrofílicos nadolol ou atenolol, em um paciente que sinta efeitos desagradáveis no sistema nervoso central com outros β-bloqueadores.

Os principais efeitos colaterais dos fármacos antagonistas de receptores β relacionam-se com as consequências previsíveis do bloqueio β. O bloqueio de receptores β_2 associado ao uso de agentes não seletivos causa, comumente, piora da asma preexistente e de outras formas de obstrução das vias respiratórias, sem ter essas consequências em indivíduos normais. Realmente, a asma relativamente trivial pode se tornar grave depois do bloqueio β. Entretanto, por causa de seu potencial de salvar vidas na doença cardiovascular, forte consideração deve ser dada a ensaios terapêuticos individualizados em alguns grupos de pacientes, como, por exemplo, aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica com indicações apropriadas para β-bloqueadores. Conquanto tenham menos efeitos nas vias respiratórias do que os β-antagonistas não seletivos, os fármacos β_1-seletivos devem ser usados com muito cuidado em pacientes com doença reativa das vias respiratórias. Os antagonistas β_1-seletivos geralmente são bem tolerados em pacientes com doença vascular periférica leve a moderada, mas é necessário cautela em pacientes com doença vascular periférica grave ou distúrbios vasoespásticos.

O bloqueio de receptores β deprime a contratilidade e excitabilidade do miocárdio. Em pacientes com função miocárdica anormal, o débito cardíaco pode depender do impulso simpático. Se este estímulo é removido por bloqueio β, pode suceder descompensação clínica. Assim, deve-se exercer cautela ao se iniciar um antagonista de receptores β em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, embora o uso a longo prazo desses fármacos em tais pacientes possa prolongar a vida. Um efeito adverso cardíaco potencialmente fatal de um β-antagonista pode ser superado diretamente com isoproterenol ou glucagon (o glucagon estimula o coração por meio de receptores de

glucagon, que não são bloqueados por β-antagonistas), mas nenhum desses métodos é isento de perigo. Uma dose muito pequena de um β-antagonista (p. ex., 10 mg de propranolol) pode provocar insuficiência cardíaca grave em um indivíduo suscetível. β-bloqueadores podem interagir com o antagonista de cálcio verapamil; hipotensão grave, bradicardia, insuficiência cardíaca e anormalidades da condução cardíaca têm sido, todas, descritas. Esses efeitos colaterais podem surgir até mesmo em pacientes suscetíveis que usam um β-bloqueador tópico (oftálmico) e verapamil oral.

Pacientes com cardiopatia isquêmica ou hipertensão renovascular podem estar em risco aumentado se o bloqueio β for interrompido de súbito. O mecanismo desse efeito pode envolver regulação para cima do número de receptores β. Até que estejam disponíveis evidências melhores com relação à magnitude do risco, a prudência recomenda a diminuição gradual em vez da interrupção abrupta da dosagem quando esses fármacos são suspensos, especialmente em fármacos com meias-vidas curtas, como propranolol e metoprolol.

A incidência de episódios hipoglicêmicos exacerbados por agentes β-bloqueadores em diabéticos é desconhecida. Não obstante, é desaconselhável o uso de β-antagonistas em pacientes diabéticos dependentes de insulina que estão sujeitos a reações hipoglicêmicas frequentes, se terapias alternativas estiverem disponíveis. Os antagonistas β_1-seletivos oferecem alguma vantagem nesses pacientes, pois a velocidade de recuperação da hipoglicemia pode ser mais rápida em comparação com aquela em diabéticos que utilizam antagonistas não seletivos de adrenoceptores β. Há um benefício potencial considerável desses fármacos em diabéticos depois de um infarto do miocárdio, de modo que o balanço de risco *versus* benefício deve ser avaliado em pacientes individuais.

RESUMO Antagonistas simpáticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS α-ADRENOCEPTORES				
• Fenoxibenzamina	Bloqueia irreversivelmente α_1 e α_2 • ativação barorreflexa indireta	Abaixa a pressão arterial (PA) • frequência cardíaca (FC) aumenta devido a ativação barorreflexa	Feocromocitoma • estados de elevação de catecolaminas	Bloqueador irreversível • duração > 1 dia • *Toxicidade*: Hipotensão ortostática • taquicardia • isquemia miocárdica
• Fentolamina	Bloqueia reversivelmente α_1 e α_2	Bloqueia vasoconstrição α-mediada, abaixa PA, aumenta FC (barorreflexo)	Feocromocitoma	Meia-vida de ~ 45 minutos após injeção IV
• Prazosina • Doxazosina • Terazosina	Bloqueia α_1 mas não α_2	Abaixa PA	Hipertensão • hiperplasia benigna da próstata	Efeito depressor maior com primeira dose pode causar hipotensão ortostática
• Tansulosina	A tansulosina é levemente seletiva para α_{1A}	Bloqueio α_{1A} pode relaxar músculos lisos prostáticos mais que musculatura lisa vascular	Hiperplasia benigna da próstata	Hipotensão ortostática pode ser menos comum com este subtipo
• Ioimbina	Bloqueia α_2 • provoca aumento da atividade simpática central • liberação de norepinefrina aumentada	Eleva PA e FC	Disfunção erétil masculina • hipotensão	Pode causar ansiedade • excesso de efeito pressor se transportador de norepinefrina for bloqueado
• Labetalol (ver seção do carvedilol adiante)	Bloqueio $\beta > \alpha_1$	Abaixa PA com aumento limitado de FC	Hipertensão	Oral, parenteral • *Toxicidade*: Menos taquicardia do que outros agentes α_1
ANTAGONISTAS β-ADRENOCEPTORES				
• Propranolol • Nadolol • Timolol	Bloqueia β_1 e β_2	Abaixa FC e PA • reduz renina	Hipertensão • angina de peito • arritmias • enxaqueca • hipertireoidismo	Oral, parenteral • *Toxicidade*: Bradicardia • piora da asma • fadiga • sonhos vívidos • mãos frias
• Metoprolol • Atenolol • Alprenolol • Betaxolol • Nebivolol	Bloqueia $\beta_1 > \beta_2$	Abaixa FC e PA • reduz renina • pode ser mais seguro na asma	Angina de peito • hipertensão • arritmias	*Toxicidade*: Bradicardia • fadiga • sonhos vívidos • mãos frias

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
• Butoxamina[1]	Bloqueia $\beta_2 > \beta_1$	Aumenta resistência periférica	Nenhuma indicação clínica	*Toxicidade*: Provocação de asma
• Pindolol • Acebutolol • Carteolol • Bopindolol[1] • Oxprenolol[1] • Celiprolol[1] • Pembutolol	β_1, β_2, com efeito simpatomimético intrínseco (agonista parcial)	Abaixa PA • abaixa FC modestamente	Hipertensão • arritmias • enxaqueca • pode evitar piora de bradicardia	Oral • *Toxicidade*: Fadiga • sonhos vívidos • mãos frias
• Carvedilol • Medroxalol[1] • Bucindolol[1] (ver labetalol anteriormente)	Bloqueio $\beta > \alpha_1$		Insuficiência cardíaca	Oral, meia-vida longa • *Toxicidade*: Fadiga
• Esmolol	$\beta_1 > \beta_2$	Bloqueio cardíaco β muito breve	Controle rápido de PA e arritmias, tireotoxicose e isquemia miocárdica no intraoperatório	Somente parenteral • meia-vida de cerca de 10 minutos • *Toxicidade*: Bradicardia • hipotensão
INIBIDOR DA TIROSINA HIDROXILASE				
• Metirosina	Bloqueia a tirosina hidroxilase • reduz a síntese de dopamina, norepinefrina e epinefrina	Abaixa PA • pode provocar efeitos extrapiramidais no sistema nervoso central (devido à dopamina baixa)	Feocromocitoma	*Toxicidade*: Sintomas extrapiramidais • hipotensão ortostática • cristalúria

[1] Não disponível nos EUA.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*



α-BLOQUEADORES

Alfuzosina
Oral: comprimidos 10 mg (liberação prolongada)

Doxazosina
Oral: comprimidos 1, 2, 4, 8 mg; comprimidos de liberação prolongada 4, 8 mg

Fenoxibenzamina
Oral: cápsulas 10 mg

Fentolamina
Parenteral: ampola de 5 mg para injeção

Prazosina
Oral: cápsulas 4, 8 mg

Silodosina
Oral: cápsulas 4, 8 mg

Tansulosina
Oral: cápsula 0,4 mg

Terazosina
Oral: comprimidos, cápsulas 1, 2, 5, 10 mg

Tolazolina
Parenteral: 25 mg/mL para injeção

β-BLOQUEADORES

Acebutolol
Oral: cápsulas 200, 400 mg

Atenolol
Oral: comprimidos 25, 50, 100 mg
Parenteral: 0,5 mg/mL para injeção IV

Betaxolol*
Oral: comprimidos 10, 20 mg
Oftálmico: colírio a 0,25%, 0,5%

Bisoprolol
Oral: comprimidos 5, 10 mg

Carteolol
Oral: comprimidos 2,5; 5 mg
Oftálmico: colírio a 1%

Carvedilol
Oral: comprimidos 3,125; 6,25; 12,5; 25 mg; cápsulas de liberação prolongada 10, 20, 40, 80 mg

Esmolol
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IV; 250 mg/mL para infusão IV

* Nos EUA.

Labetalol
Oral: comprimidos 100, 200, 300 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Levobunolol
Oftálmico: colírio a 0,3%

Metipranolol
Oftálmico: colírio a 0,3%

Metoprolol
Oral: comprimidos 50, 100 mg
Oral liberação prolongada: comprimidos 25, 50, 100, 200 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Nadolol
Oral: comprimidos 20, 40, 80, 120, 160 mg

Nebivolol
Oral: comprimidos 2,5, 5, 10 mg

Pembutolol
Oral: comprimidos 20 mg

Pindolol
Oral: comprimidos 5, 10 mg

Propranolol
Oral: comprimidos 10, 20, 40, 60, 80, 90; soluções 4, 8, 80 mg/mL
Oral liberação prolongada: cápsulas 60, 80, 120, 160 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Sotalol
Oral: comprimidos 80, 120, 160, 240 mg

Timolol
Oral: comprimidos 5, 10, 20 mg
Oftálmico: colírio, gel a 0,25; 0,5%

INIBIDOR DA TIROSINA HIDROXILASE

Metirosina
Oral: cápsulas 250 mg

REFERÊNCIAS

Ambrosio G et al.: β-Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. Heart 2011;97:209.

Bell CM et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. JAMA 2009;301:1991.

Blakely RD, DeFelice LJ: All aglow about presynaptic receptor regulation of neurotransmitter transporters. Mol Pharmacol 2007;71:1206.

Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH: Beta-blockers: Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995;13:359.

Boyer TD: Primary prophylaxis for variceal bleeding: Are we there yet? Gastroenterology 2005;128:1120.

Berruezo A, Brugada J: Beta blockers: Is the reduction of sudden death related to pure electrophysiologic effects? Cardiovasc Drug Ther 2008;22:163.

Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N: Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. Am J Med 1982;72:88.

Bristow M: Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: Surprises and new opportunities. Circulation 2003;107:1100.

Cheng J, Kamiya K, Kodama I: Carvedilol: Molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. Cardiovasc Drug Rev 2001;19:152.

Cleland JG: Beta-blockers for heart failure: Why, which, when, and where. Med Clin North Am 2003;87:339.

Eisenhofer G et al.: Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Horm Metab Res 2008;40:329.

Ellison KE, Gandhi G: Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs 2005;65:787.

Fitzgerald JD: Do partial agonist beta-blockers have improved clinical utility? Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:303.

Freemantle N et al.: Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730.

Kamp O et al.: Nebivolol: Haemodynamic effects and clinical significance of combined β-blockade and nitric oxide release. Drugs 2010;70:41.

Kaplan SA et al.: Combination therapy using oral β-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. Urology 1998;52:739.

Kyprianou N: Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. J Urol 2003;169:1520.

Lanfear et al.: β_2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β-blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 2005;294:1526.

Lepor H et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostate hyperplasia. N Engl J Med 1996;335:533.

Maggio PM, Taheri PA: Perioperative issues: Myocardial ischemia and protection–beta-blockade. Surg Clin North Am 2005;85:1091.

Marquis RE, Whitson JT: Management of glaucoma: Focus on pharmacological therapy. Drugs Aging 2005;22:1.

McVary KT: Alfuzosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long-term experience. J Urol 2006;175:35.

Nickerson M: The pharmacology of adrenergic blockade. Pharmacol Rev 1949;1:27.

Nickel JC, Sander S, Moon TD: A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract 2008;62:1547.

Perez DM: Structure-function of $alpha_1$-adrenergic receptors. Biochem Pharmacol 2007;73:1051.

Pojoga L et al.: Beta-2 adrenergic receptor diplotype defines a subset of salt-sensitive hypertension. Hypertension 2006;48:892.

Roehrborn CG, Schwinn DA: $Alpha_1$-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;171:1029.

Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. Int J Urol 2008;15:193.

Tank J et al.: Yohimbine attenuates baroreflex-mediated bradycardia in humans. Hypertension 2007:50:899.

Wespes E: Intracavernous injection as an option for aging men with erectile dysfunction. Aging Male 2002;5:177.

Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I: Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002081.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente tinha um feocromocitoma. O tumor secreta catecolaminas, especialmente norepinefrina e epinefrina, resultando em aumento da pressão sanguínea (via receptores α_1) e da frequência cardíaca (via receptores β_1). O feocromocitoma estava na glândula suprarrenal esquerda e foi identificado por imagem de MIBG, que marca tecidos que tenham transportadores de norepinefrina em sua superfície celular (ver texto). Além disso, a paciente apresentava elevação plasmática e urinária de norepinefrina, epinefrina e seus metabólitos, normetanefrina e metanefrina. As catecolaminas fizeram subir a pressão sanguínea e a frequência cardíaca, produzindo um episódio típico durante seu exame, talvez precipitado neste caso por compressão externa quando o médico palpou o abdome. Sua sudorese profusa foi típica e parcialmente causada por receptores α_1, embora a grande magnitude dos suores abundantes no feocromocitoma nunca tenha sido completamente explicada. O tratamento consistiria em controle pré-operatório da pressão sanguínea e normalização da volemia caso reduzida, seguidos por resseção cirúrgica do tumor. O controle de extremos de pressão arterial poderia ser necessário durante a cirurgia, provavelmente com nitroprusseto.

SEÇÃO

III

Fármacos cardiovasculares e renais

CAPÍTULO

11

Agentes anti-hipertensivos

Neal L. Benowitz, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 35 anos de idade apresenta pressão arterial de 150/95 mmHg. Em geral, parece uma pessoa saudável. É sedentário, toma alguns drinques por dia e não fuma. Tem história familiar de hipertensão, com morte do pai por infarto do miocárdio aos 55 anos de idade. No exame físico, só é notável a presença de obesidade moderada. O nível de colesterol total é de 220 mg/dL, e o de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), de 40 mg/dL. O nível de glicose em jejum é de 105 mg/dL. A radiografia de tórax é normal. O eletrocardiograma revela aumento do ventrículo esquerdo. Como você trataria esse paciente?

A hipertensão é a doença cardiovascular mais comum. Em um levantamento conduzido em 2007/2008, foi constatada a presença de hipertensão em 29% dos adultos norte-americanos. A prevalência varia com a idade, raça, educação e muitos outros fatores. De acordo com alguns estudos, 60 a 80% dos homens e das mulheres irão desenvolver hipertensão em torno dos 80 anos de idade. A hipertensão arterial, quando persistente, provoca lesão nos vasos sanguíneos dos rins, no coração e no cérebro, levando ao aumento na incidência de insuficiência renal, coronariopatia, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e demência. Foi constatado que a redução farmacológica efetiva da pressão arterial impede a lesão dos vasos sanguíneos e diminui substancialmente as taxas de morbidade e de mortalidade. Lamentavelmente, vários estudos indicam que apenas 33 a 50% dos norte-americanos com hipertensão têm um controle adequado da pressão arterial. Há muitos fármacos efetivos. O conhecimento de seus mecanismos anti-hipertensivos e de seus locais de ação possibilita a previsão acurada de sua eficácia e toxicidade. Em consequência, o uso racional desses fármacos, isolados ou em associações, pode reduzir a pressão arterial, com risco mínimo de toxicidade grave na maioria dos pacientes.

HIPERTENSÃO E REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão baseia-se em medidas repetidas e reproduzíveis de elevação da pressão arterial (Tabela 11-1). O diagnóstico serve, basicamente, para prever as consequências do distúrbio para o paciente; raramente inclui um relato sobre a causa da hipertensão.

Estudos epidemiológicos indicam que os riscos de lesão renal, cardíaca e cerebral estão diretamente relacionados com o grau de elevação da pressão arterial. Até mesmo a hipertensão leve (pressão arterial de 140/90 mmHg) aumenta o risco de possível lesão de órgãos-alvo. A partir de 115/75 mmHg, o risco de doença cardiovascular duplica a cada aumento de 20/10 mmHg da pressão arterial. Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica estão associadas à lesão de órgãos-alvo; a denominada hipertensão sistólica isolada não é benigna. Os riscos e, portanto, a urgência da instituição da terapia — aumentam proporcionalmente com a magnitude da elevação da pressão arterial. O risco de lesão de órgãos-alvo de qualquer

TABELA 11-1 Classificação da hipertensão com base na pressão arterial

Pressão sistólica/diastólica	Categoria
< 120/80	Normal
120-135/80-89	Pré-hipertensão
≥ 140/90	Hipertensão
140-159/90-99	Estágio 1
≥ 160/100	Estágio 2

De Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289:2560.

nível de pressão arterial ou idade é maior nos negros e relativamente menor nas mulheres antes da menopausa do que nos homens. Outros fatores de risco positivos incluem tabagismo; síndrome metabólica, inclusive obesidade, dislipidemia e diabetes; manifestações de lesão de órgãos-alvo por ocasião do diagnóstico, e história familiar de doença cardiovascular.

Convém assinalar que o diagnóstico de hipertensão depende da medida da pressão arterial, e não dos sintomas relatados pelo paciente. Com efeito, a hipertensão é habitualmente assintomática, até que a lesão manifesta de órgãos-alvo seja iminente ou já tenha ocorrido.

Etiologia da hipertensão

É possível estabelecer uma causa específica para a hipertensão em apenas 10 a 15% dos pacientes. Considera-se o diagnóstico de *hipertensão essencial* ou *primária* em pacientes nos quais não é possível identificar nenhuma causa específica de hipertensão. Os pacientes com etiologia específica são considerados portadores de *hipertensão secundária*. É importante considerar as causas específicas em cada caso, visto que algumas delas são passíveis de tratamento cirúrgico definitivo: constrição da artéria renal, coarctação da aorta, feocromocitoma, doença de Cushing e aldosteronismo primário.

Na maioria dos casos, a elevação da pressão arterial está associada a um aumento global da resistência ao fluxo sanguíneo por meio das arteríolas, enquanto o débito cardíaco está habitualmente normal. A investigação meticulosa da função do sistema nervoso autônomo, dos reflexos barorreceptores, do sistema renina-angiontensina-aldosterona e do rim não conseguiu identificar qualquer anormalidade isolada como causa do aumento de resistência vascular periférica na hipertensão essencial. Por conseguinte, parece que a elevação da pressão arterial é habitualmente causada por uma combinação de várias anormalidades (multifatorial). Evidências epidemiológicas indicam que fatores genéticos, estresse psicológico e fatores ambientais e nutricionais (aumento da ingestão de sal e diminuição do consumo de potássio ou de cálcio) contribuem para o desenvolvimento da hipertensão. Não ocorre elevação da pressão arterial com o envelhecimento em populações com baixo consumo diário de sódio. Os pacientes com hipertensão lábil parecem ter mais tendência do que controles normais a apresentar elevações da pressão arterial após uma carga de sal.

A hereditariedade da hipertensão essencial é estimada em cerca de 30%. Mutações em vários genes foram associadas a diversas causas raras de hipertensão. As variações funcionais dos genes do angiotensinogênio da enzima conversora de angiotensina (ECA), dos receptores β_2-adrenérgicos e da α-aducina (proteína citoesquelética) parecem contribuir para alguns casos de hipotensão essencial.

Regulação normal da pressão arterial

De acordo com a equação hidráulica, a pressão arterial (PA) é diretamente proporcional ao produto do fluxo sanguíneo (débito cardíaco, DC) pela resistência à passagem do sangue através das arteríolas pré-capilares (resistência vascular periférica, RPV):

$$PA = DC \times RVP$$

Do ponto de vista fisiológico, tanto em indivíduos normais quanto nos hipertensos, a pressão arterial é mantida pela regulação contínua do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, exercida em três locais anatômicos (Figura 11-1): as arteríolas, as vênulas pós-capilares (vasos de capacitância) e o coração. Um quarto local anatômico de controle, o rim, contribui para a manutenção da pressão arterial ou regulação do volume do líquido intravascular. Os barorreflexos mediados por nervos autônomos atuam em combinação com mecanismos humorais, inclusive com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, coordenando a função nesses quatro locais de controle e mantendo a pressão arterial normal. Por fim, a liberação local de substâncias vasoativas do endotélio vascular também pode estar envolvida na regulação da resistência vascular. Por exemplo, a endotelina-1 (ver Capítulo 17) causa constrição dos vasos sanguíneos, enquanto o ácido nítrico (ver Capítulo 19) os dilata.

A pressão arterial em um paciente hipertenso é controlada pelos mesmos mecanismos que atuam nos indivíduos normotensos. A regulação da pressão arterial nos hipertensos difere daquela de indivíduos sadios, visto que os barorreceptores e os sistemas de controle renais de volume sanguíneo/pressão parecem estar "ajustados" em um nível mais elevado de pressão arterial. Todos os agentes anti-hipertensivos atuam na interferência desses mecanismos normais, revistos a seguir.

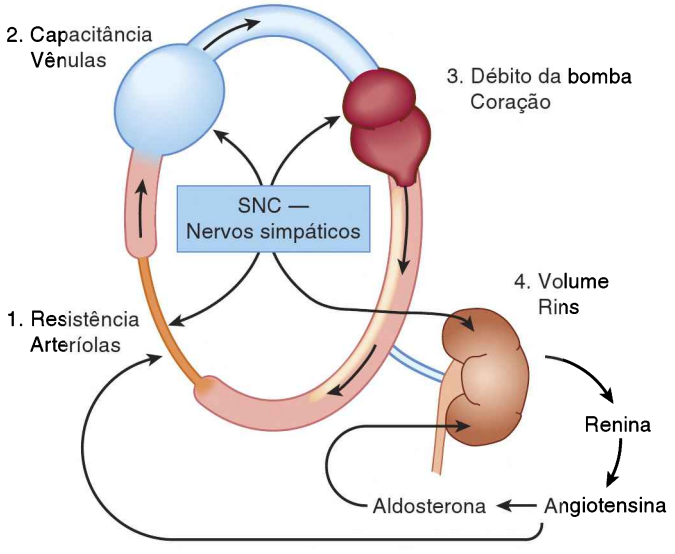


FIGURA 11-1 Locais anatômicos de controle da pressão arterial. SNC, sistema nervoso central.

A. Barorreflexo postural

Os barorreflexos são responsáveis por ajustes rápidos e contínuos da pressão arterial, como na transição da postura em decúbito para a ereta (Figura 11-2). Os neurônios simpáticos centrais que surgem da área vasomotora do bulbo são tonicamente ativos. Os barorreceptores carotídeos são estimulados pelo estiramento das paredes vasculares produzido pela pressão interna (pressão arterial). A ativação dos barorreceptores inibe a descarga simpática central. Por outro lado, a redução do estiramento determina a redução da atividade dos barorreceptores. Assim, no caso de transição para a postura ereta, os barorreceptores percebem a redução da pressão arterial, que resulta do acúmulo de sangue nas veias abaixo do nível do coração, como uma redução do estiramento das paredes, liberando a inibição da descarga simpática. O aumento reflexo na descarga simpática atua por meio das terminações nervosas, aumentando a resistência vascular periférica (constrição das arteríolas) e o débito cardíaco (estimulação direta do coração e constrição dos vasos de capacitância, o que aumenta o retorno venoso ao coração), restaurando, assim, a pressão arterial normal. O mesmo barorreflexo atua em resposta a qualquer evento capaz de baixar a pressão arterial, incluindo redução primária da resistência vascular periférica (p. ex., causada por agente vasodilatador) ou do volume intravascular (p. ex., devido à hemorragia ou à perda de sal e de água pelos rins).

B. Resposta renal à redução da pressão arterial

Ao controlar o volume sanguíneo, o rim é o principal responsável pelo controle a longo prazo da pressão arterial. Assim, a redução da pressão de perfusão renal determina a redistribuição intrarrenal do fluxo sanguíneo e provoca aumento da reabsorção de sal e de água. Além disso, tanto a diminuição da pressão nas arteríolas renais quanto a redução da atividade neural simpática (por meio dos receptores β-adrenérgicos) estimulam a produção de renina, que aumenta a produção de angiotensina II (ver Figura 11-1 e Capítulo 17). A angiotensina II causa (1) constrição direta dos vasos de resistência e (2) estimulação da síntese de aldosterona no córtex suprarrenal, o que aumenta a absorção renal de sódio e o volume sanguíneo intravascular. A vasopressina liberada pela neuro-hipófise também desempenha um papel na manutenção da pressão arterial, em virtude de sua capacidade de regular a reabsorção de água pelos rins (ver Capítulos 15 e 17).

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Todos os agentes anti-hipertensivos atuam em um ou mais dos quatro locais anatômicos de controle mostrados na Figura 11-1, produzindo efeitos ao interferirem nos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Uma classificação útil desses fármacos consiste em dividi-los de acordo com o principal local regulador ou mecanismo sobre o qual atuam (Figura 11-3). Em virtude de seus mecanismos comuns de ação, os fármacos dentro de cada categoria tendem a produzir um espectro semelhante de toxicidades. As categorias incluem as seguintes:

1. **Diuréticos**, que reduzem a pressão arterial por meio da depleção do sódio corporal, diminuição do volume sanguíneo e, talvez, outros mecanismos.
2. **Agentes simpaticoplégicos**, que baixam a pressão arterial por meio da redução da resistência vascular periférica, inibição da função cardíaca e aumento do acúmulo venoso nos vasos de capacitância. (Os últimos dois efeitos reduzem o débito cardíaco.) Esses agentes são ainda subdivididos de acordo com seus supostos locais de ação no arcorreflexo simpático (ver adiante).
3. **Vasodilatadores diretos**, que reduzem a pressão ao relaxarem o músculo liso vascular, relaxando, assim, os vasos de resistência e, em graus variáveis, aumentando também a capacitância.

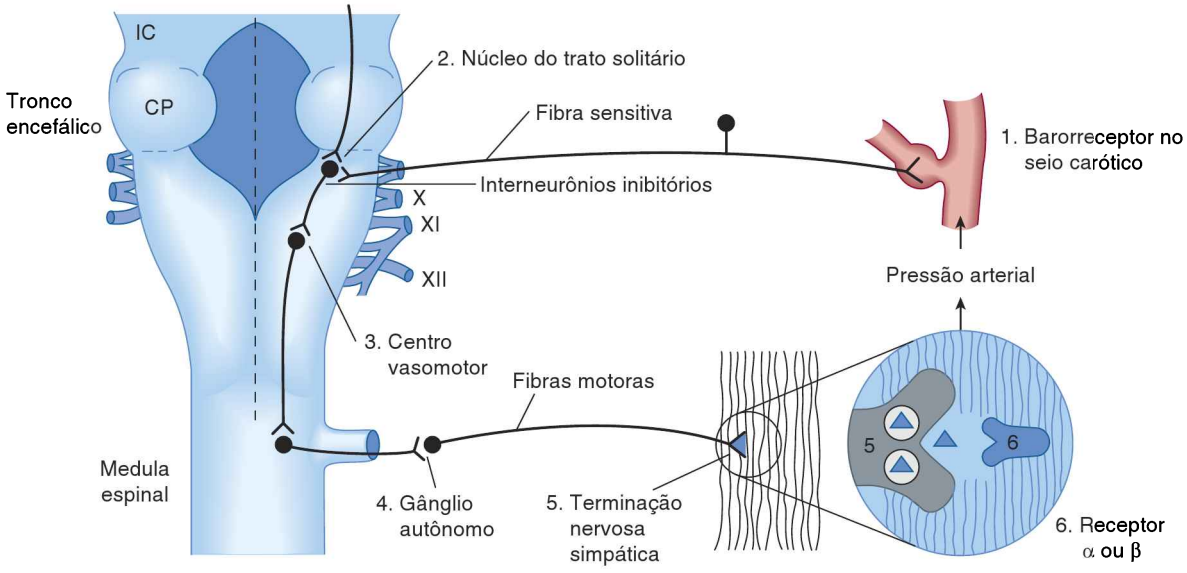


FIGURA 11-2 Arcorreflexo barorreceptor.

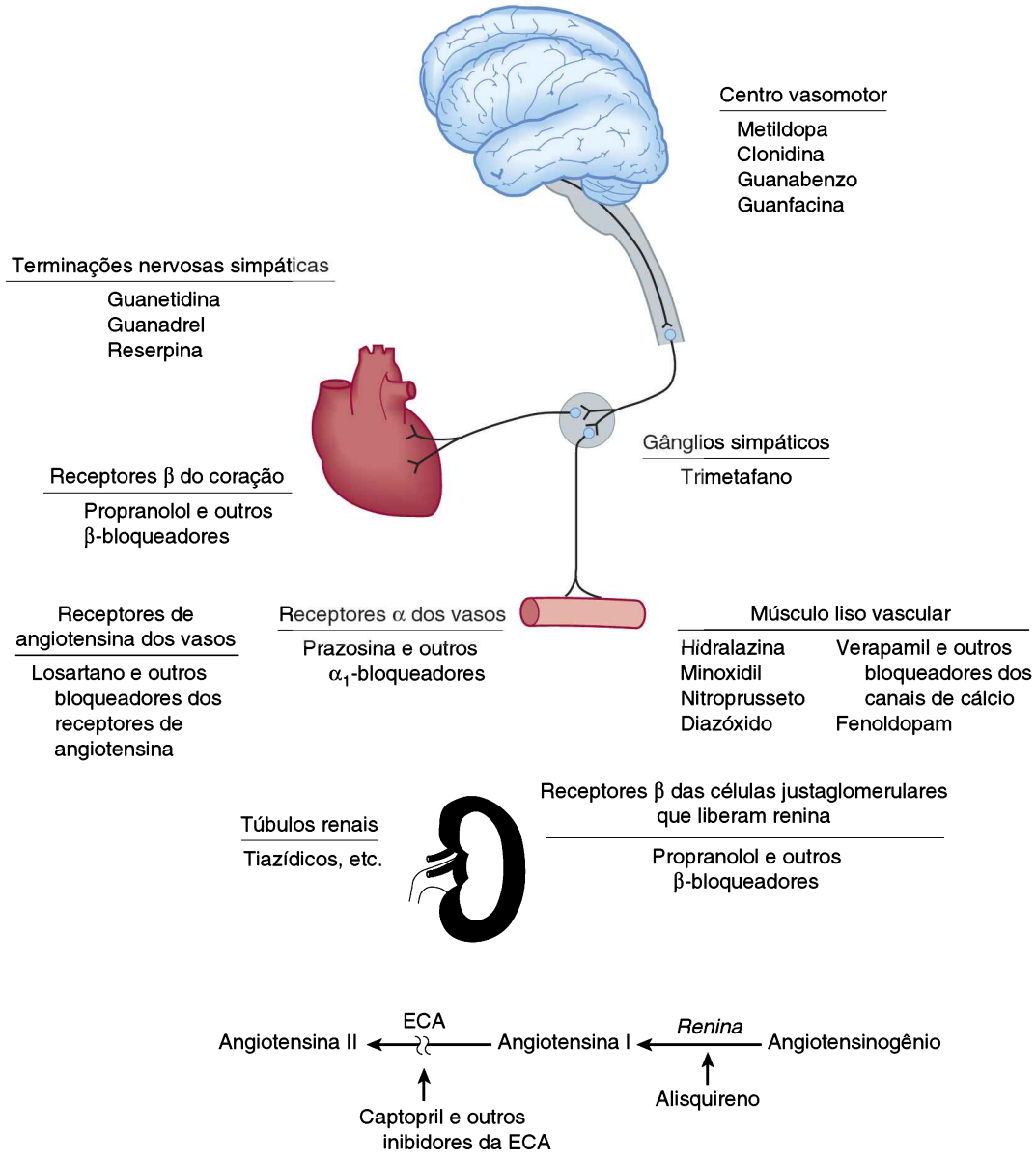


FIGURA 11-3 Locais de ação das principais classes de fármacos anti-hipertensivos. ECA, enzima conversora de angiotensina.

4. **Agentes que bloqueiam a produção ou a ação da angiotensina** e, portanto, reduzem a resistência vascular periférica e (potencialmente) o volume sanguíneo.

A atuação desses grupos de fármacos por diferentes mecanismos permite a associação de medicamentos de dois ou mais grupos com aumento da eficácia e, em alguns casos, diminuição da toxicidade (ver Quadro: Hipertensão resistente e polifarmácia).

FÁRMACOS QUE ALTERAM O EQUILÍBRIO DO SÓDIO E DA ÁGUA

Sabe-se, há muitos anos, que a restrição dietética de sódio diminui a pressão arterial em pacientes hipertensos. Com o advento dos diuréticos, a restrição de sódio passou a ser considerada menos importante, entretanto hoje existe um consenso de que o controle dietético da pressão arterial constitui uma medida terapêutica relativamente atóxica, que pode ser até mesmo preventiva. A restrição dietética de sódio, mesmo quando modesta, produz uma redução da pressão arterial (mesmo que em graus variáveis) em muitos indivíduos hipertensos.

Mecanismos de ação e efeitos hemodinâmicos dos diuréticos

Os diuréticos reduzem a pressão arterial sobretudo ao produzirem depleção das reservas corporais de sódio. Inicialmente, reduzem a pressão arterial ao diminuírem o volume sanguíneo e o débito cardíaco; pode ocorrer aumento da resistência vascular periférica. Depois de 6 a 8 semanas, o débito cardíaco

Hipertensão resistente e polifarmácia

A monoterapia da hipertensão (tratamento com um único fármaco) é desejável, visto que a adesão do paciente ao tratamento tende a ser melhor, e o custo mais baixo; além disso, em alguns casos, os efeitos colaterais são menores. Entretanto, os pacientes com hipertensão necessitam, em sua maioria, de dois ou mais fármacos que atuem, de preferência, por mecanismos diferentes (polifarmácia). De acordo com algumas estimativas, até 40% dos pacientes podem responder inadequadamente a dois fármacos e, nesse caso, são considerados portadores de "hipertensão resistente". Alguns desses pacientes apresentam hipertensão secundária passível de tratamento, que passou despercebida, porém isso não representa a maioria dos casos, e são necessários três ou mais fármacos.

Uma justificativa racional para a polifarmácia na hipertensão baseia-se no fato de que a maioria dos fármacos desencadeia mecanismos reguladores compensatórios para a manutenção da pressão arterial (ver Figuras 6-7 e 11-1), o que pode limitar acentuadamente seus efeitos. Por exemplo, os vasodilatadores, como a hidralazina, provocam uma redução significativa da resistência vascular periférica, porém induzem uma acentuada taquicardia compensatória e retenção de sal e de água (Figura 11-4), que é capaz de reverter quase totalmente seu efeito. A adição de um β-bloqueador impede a taquicardia; a adição de um diurético (p. ex., hidroclorotiazida) impede a retenção de sal e de água. Com efeito, todos os três fármacos aumentam a sensibilidade do sistema cardiovascular às ações de cada um dos outros fármacos.

Uma segunda razão é o fato de que alguns fármacos apresentam eficácia máxima apenas modesta, porém a redução da morbidade a longo prazo exige o seu uso. Muitos estudos sobre os inibidores da ECA relatam uma redução máxima da pressão arterial de menos de 10 mmHg. Nos pacientes com hipertensão no estágio 2 (pressão > 160/100 mmHg), essa ação é inadequada para impedir todas as sequelas da hipertensão; entretanto, os inibidores da ECA possuem importantes benefícios a longo prazo na prevenção ou redução da doença renal em indivíduos diabéticos e na redução da insuficiência cardíaca.

Por fim, os efeitos tóxicos de alguns fármacos efetivos impedem o seu uso na dose efetiva máxima. O amplo uso indiscriminado dos β-bloqueadores foi criticado, visto que vários estudos clínicos de grande porte indicam que alguns membros do grupo, como o metoprolol e o carvedilol, têm maior benefício do que outros, como, o atenolol. Entretanto, todos os β-bloqueadores parecem ter benefícios semelhantes na redução da mortalidade após infarto do miocárdio, de modo que esses fármacos estão particularmente indicados para pacientes com infarto e hipertensão.

Na prática, quando a hipertensão não responde adequadamente ao esquema de um único fármaco, adiciona-se um segundo, de classe diferente, com mecanismo de ação distinto e padrão diferente de toxicidade. Se a resposta ainda for inadequada e a adesão ao tratamento for comprovadamente satisfatória, pode-se acrescentar um terceiro fármaco. Se três fármacos (incluindo, habitualmente, um diurético) forem inadequados, pode haver necessidade de restrição dietética de sódio e uso de um fármaco adicional.

normaliza-se, enquanto a resistência vascular periférica declina. Acredita-se que o sódio possa contribuir para a resistência vascular por meio de aumento da rigidez dos vasos e reatividade neural, o que possivelmente se relaciona com uma alteração da troca de sódio/cálcio, com consequente aumento do cálcio intracelular. Esses efeitos são revertidos pelos diuréticos ou pela restrição de sódio.

Os diuréticos são efetivos na redução da pressão arterial em 10 a 15 mmHg na maioria dos pacientes, e, com frequência, os diuréticos utilizados isoladamente proporcionam um tratamento adequado para a hipertensão essencial leve ou moderada. Na hipertensão mais grave, os diuréticos são usados em associação com agentes simpaticoplégicos e vasodilatadores para controle da tendência à retenção de sódio causada por esses fármacos. A responsividade vascular — isto é, a capacidade de constrição ou de dilatação — é diminuída pelos fármacos simpaticoplégicos e vasodilatadores, de modo que a rede vascular comporta-se como um tubo rígido. Em consequência, a pressão arterial torna-se notavelmente sensível ao volume sanguíneo. Por conseguinte, na hipertensão grave, quando utilizados múltiplos fármacos, a pressão arterial pode ser bem controlada quando o volume sanguíneo estiver dentro de 95% do normal, porém torna-se demasiado elevada se o volume sanguíneo alcança 105% do normal.

Uso de diuréticos

Os locais de ação no rim e a farmacocinética de vários agentes diuréticos são discutidos no Capítulo 15. Os diuréticos tiazídicos mostram-se apropriados para a maioria dos pacientes com hipertensão leve ou moderada e com normalidade das funções cardíaca e renal. São necessários diuréticos mais potentes (p. ex., os que atuam sobre a alça de Henle), como a furosemida, na hipertensão grave, quando são utilizados múltiplos fármacos com propriedades de retenção de sódio; na insuficiência renal, quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ou 40 mL/min, e na insuficiência cardíaca ou cirrose, em que a retenção de sódio é acentuada.

Os diuréticos poupadores de potássio são úteis tanto para evitar a depleção excessiva de potássio quanto para aumentar os efeitos natriuréticos de outros diuréticos. Os antagonistas do receptor de aldosterona, em particular, também exercem um efeito favorável sobre a função cardíaca em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Algumas características farmacocinéticas da hidroclorotiazida, bem como as doses iniciais e de manutenção habituais, estão listadas na Tabela 11-2. Embora os diuréticos tiazídicos sejam mais natriuréticos em doses mais altas (até 100 a 200 mg de hidroclorotiazida), quando usados como fármacos isolados,

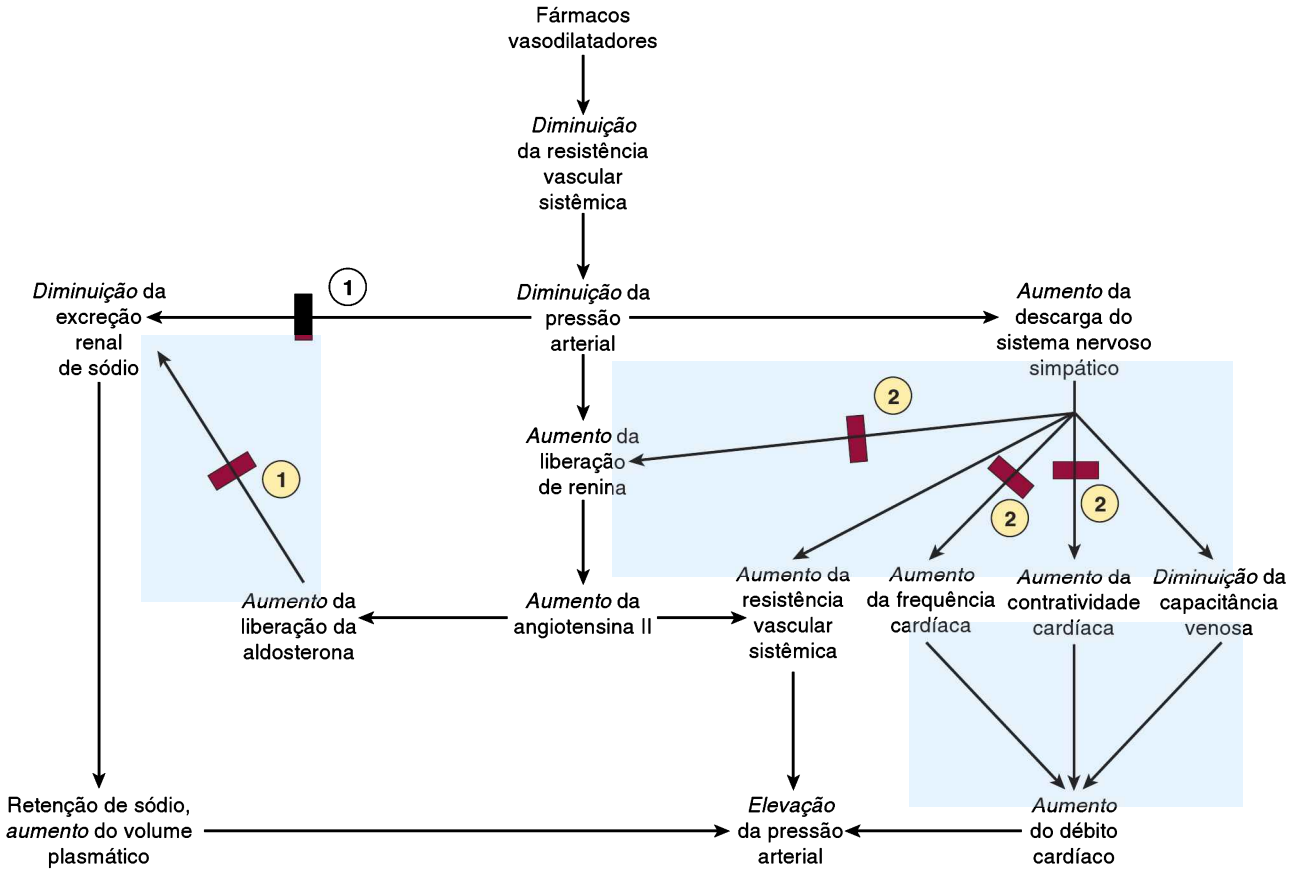


FIGURA 11-4 Respostas compensatórias aos vasos dilatadores; base da terapia combinada com β-bloqueadores e diuréticos. ① Efeito bloqueado por diuréticos. ② Efeito bloqueado por β-bloqueadores.

a administração de doses baixas (25 a 50 mg) exerce um efeito anti-hipertensivo tão acentuado quanto doses altas. Em contraste com os tiazídicos, a resposta da pressão arterial aos diuréticos de alça continua aumentando com doses muitas vezes acima da dose terapêutica habitual.

Toxicidade dos diuréticos

No tratamento da hipertensão, o efeito colateral mais comum dos diuréticos (exceto os diuréticos poupadores de potássio) consiste em depleção de potássio. Embora graus leves de hipopotassemia sejam bem tolerados por muitos pacientes, a hipopotassemia pode ser perigosa em indivíduos em uso de digitálicos, naqueles que apresentam arritmias crônicas ou naqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio ou que têm disfunção ventricular esquerda. A perda de potássio está acoplada com a reabsorção de sódio, de modo que a restrição do aporte nutricional de sódio minimiza a perda de potássio. Os diuréticos também podem causar depleção de magnésio, comprometer a tolerância à glicose e aumentar as concentrações séricas de lipídeos. Os diuréticos aumentam as concentrações de ácido úrico e podem precipitar a gota. O uso de doses baixas minimiza esses efeitos metabólicos adversos, sem comprometer a ação anti-hipertensiva. Os diuréticos poupadores de potássio podem produzir hiperpotassemia, particularmente em pacientes com insuficiência renal e naqueles em uso de inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina; a espironolactona (um esteroide) está associada à ginecomastia.

FÁRMACOS QUE ALTERAM A FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Em muitos pacientes, a hipertensão é iniciada e mantida, pelo menos em parte, por ativação neural simpática. Em pacientes com hipertensão moderada a grave, os esquemas farmacológicos mais efetivos incluem um fármaco que inibe a função do sistema nervoso simpático. Os fármacos que pertencem a esse grupo são classificados de acordo com o local em que comprometem o arcorreflexo simpático (Figura 11-2). Essa classificação neuroanatômica explica as diferenças proeminentes nos efeitos cardiovasculares dos fármacos e possibilita ao médico prever as interações desses fármacos entre si e com outros.

As subclasses de fármacos simpaticoplégicos exibem diferentes padrões de toxicidade potencial. Os fármacos que reduzem a pressão arterial por meio de suas ações sobre o sistema nervoso central tendem a causar sedação e depressão mental e

TABELA 11-2 Características farmacocinéticas e doses de fármacos antidepressivos orais selecionados

Fármacos	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade (porcentagem)	Dose inicial sugerida	Faixa posológica de manutenção habitual	Redução da dose necessária na insuficiência renal moderada[1]
Anlodipino	35	65	2,5 mg/dia	5-10 mg/dia	Não
Atenolol	6	60	50 mg/dia	50-100 mg/dia	Sim
Benazepril	0,6[2]	35	5-10 mg/dia	20-40 mg/dia	Sim
Captopril	2,2	65	50-75 mg/dia	75-150 mg/dia	Sim
Clonidina	8-12	95	0,2 mg/dia	0,2-1,2 mg/dia	Sim
Diltiazem	3,5	40	120-140 mg/dia	240-360 mg/dia	Não
Guanetidina	120	3-50	10 mg/dia	25-50 mg/dia	Possível
Hidralazina	1,5-3	25	40 mg/dia	40-200 mg/dia	Não
Hidroclorotiazida	12	70	25 mg/dia	25-50 mg/dia	Não
Lisinopril	12	25	10 mg/dia	10-80 mg/dia	Sim
Losartano	1-2[3]	36	50 mg/dia	25-100 mg/dia	Não
Metildopa	2	25	1 g/dia	1-2 g/dia	Não
Metoprolol	3-7	40	50-100 mg/dia	200-400 mg/dia	Não
Minoxidil	4	90	5-10 mg/dia	40 mg/dia	Não
Nebivolol	12	Nd[4]	5 mg/dia	10-40 mg/dia	Não
Nifedipino	2	50	30 mg/dia	30-60 mg/dia	Não
Prazosina	3-4	70	3 mg/dia	10-30 mg/dia	Não
Propranolol	3-5	25	80 mg/dia	80-480 mg/dia	Não
Reserpina	24-48	50	0,25 mg/dia	0,25 mg/dia	Não
Verapamil	4-6	22	180 mg/dia	240-480 mg/dia	Não

[1] Depuração da creatinina ≥ 30 mL/min. Muitos desses fármacos exigem um ajuste da dose se a depuração da creatinina cair para menos de 30 mL/min.

[2] O metabólito ativo do benazepril tem uma meia-vida de 10 horas.

[3] O metabólito ativo do losartano tem uma meia-vida de 3 a 4 horas.

[4] Nd, não determinada.

podem produzir distúrbios do sono, inclusive pesadelos. Os fármacos que inibem a transmissão por meio dos gânglios autônomos (bloqueadores ganglionares) produzem toxicidade, devido à inibição da regulação parassimpática, além de um bloqueio simpático profundo, e não são mais utilizados. Os fármacos cuja principal atuação é diminuir a liberação de norepinefrina (noradrenalina) das terminações nervosas simpáticas produzem efeitos que se assemelham aos da simpatectomia cirúrgica, inclusive inibição da ejaculação e hipotensão, que aumenta com a postura ereta e após o exercício. Os fármacos que bloqueiam os receptores adrenérgicos pós-sinápticos produzem um espectro mais seletivo de efeitos, conforme a classe de receptores aos quais se ligam. Convém assinalar que a desnervação simpática renal, apesar de não ser discutida neste capítulo, mostra-se efetiva na redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente aos fármacos anti-hipertensivos.

Por fim, convém assinalar que todos os agentes que reduzem a pressão arterial ao modificarem a função simpática podem produzir efeitos compensatórios por meio de mecanismos que não dependem dos nervos adrenérgicos. Por conseguinte, o efeito anti-hipertensivo de qualquer um desses agentes usado isoladamente pode ser limitado pela retenção renal de sódio e expansão do volume sanguíneo. Por esse motivo, os agentes anti-hipertensivos simpaticoplégicos são mais efetivos quando usados concomitantemente com um diurético.

FÁRMACOS SIMPATICOPLÉGICOS DE AÇÃO CENTRAL

Os fármacos simpaticoplégicos de ação central já foram amplamente usados no tratamento da hipertensão. Com exceção da clonidina, esses fármacos são, hoje, raramente utilizados.

Mecanismos e locais de ação

Esses agentes reduzem a descarga simpática dos centros vasomotores no tronco encefálico, porém permitem que tais centros conservem ou até mesmo aumentem a sua sensibilidade ao controle barorreceptor. Por conseguinte, as ações anti-hipertensivas e tóxicas desses fármacos geralmente dependem menos da postura do que dos efeitos de fármacos que atuam diretamente sobre neurônios simpáticos periféricos.

A **metildopa** (L-α-metil-3,4-di-hidroxifenilalanina) é um análogo do L-dopa, convertido em α-metildopamina e α-metilnorepinefrina; essa via é diretamente paralela à síntese de norepinefrina a partir do dopa, ilustrada na Figura 6-5. A α-metilnorepinefrina é armazenada em vesículas de nervos adrenérgicos, onde substitui estequiometricamente a norepinefrina, sendo liberada por estimulação nervosa para interagir com receptores adrenérgicos pós-sinápticos. Entretanto, essa substituição da norepinefrina por um falso transmissor nos neurônios periféricos

não é responsável pelo efeito anti-hipertensivo da metildopa, visto que a α-metilnorepinefrina liberada é um agonista efetivo dos receptores α-adrenérgicos que medeiam a constrição simpática periférica das arteríolas e das vênulas. Com efeito, a ação anti-hipertensiva da metildopa parece se dever à estimulação dos receptores α-adrenérgicos *centrais* pela α-metilnorepinefrina ou α-metildopamina.

A ação anti-hipertensiva da **clonidina**, um derivado 2-imidazolínico, foi descoberta enquanto se testava o fármaco para uso como descongestionante nasal.

Após injeção intravenosa, a clonidina produz uma breve elevação da pressão arterial, seguida de hipotensão mais prolongada. A resposta pressora deve-se à estimulação direta dos receptores α-adrenérgicos nas arteríolas. O fármaco é classificado como agonista parcial nos receptores α visto que também inibe os efeitos pressores de outros α-agonistas.

Evidências consideráveis indicam que o efeito hipotensor da clonidina é exercido sobre os receptores α-adrenérgicos no bulbo. Nos animais, o efeito hipotensor da clonidina é impedido pela administração central de α-antagonistas. A clonidina reduz o tônus simpático e aumenta o tônus parassimpático, resultando em diminuição da pressão arterial e bradicardia. A redução da pressão é acompanhada de um declínio nos níveis circulantes de catecolaminas. Essas observações sugerem que a clonidina sensibiliza os centros vasomotores do tronco encefálico à inibição por barorreflexos.

Assim, os estudos da clonidina e da metildopa sugerem que a regulação normal da pressão arterial envolve neurônios adrenérgicos centrais que modulam os reflexos barorreceptores. Tanto a clonidina quanto a α-metilnorepinefrina ligam-se mais firmemente aos receptores α_2-adrenérgicos do que aos α_1. Conforme assinalado no Capítulo 6, os receptores α_2 estão localizados em neurônios adrenérgicos pré-sinápticos, bem como em alguns locais pós-sinápticos. É possível que a clonidina e a α-metilnorepinefrina atuem no cérebro, reduzindo a liberação de norepinefrina nos sítios receptores relevantes. Como alternativa, esses fármacos podem atuar sobre os receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos, inibindo a atividade de neurônios apropriados. Por fim, a clonidina liga-se também a um sítio não receptor adrenérgico, o **receptor de imidazolina**, que também pode mediar efeitos anti-hipertensivos.

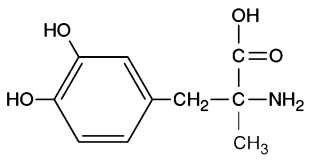
A metildopa e a clonidina produzem efeitos hemodinâmicos ligeiramente diferentes: a clonidina diminui mais a frequência cardíaca e o débito cardíaco do que a metildopa. Essa diferença sugere que os dois fármacos não possuem locais de ação idênticos. Atuam principalmente sobre diferentes populações de neurônios nos centros vasomotores do tronco encefálico.

O **guanabenzo** e a **guanfacina** são agentes anti-hipertensivos de ação central, que compartilham os efeitos da clonidina na estimulação dos receptores α-adrenérgicos centrais. Não parecem oferecer qualquer vantagem em relação à clonidina e raramente são usados.

METILDOPA

A metildopa foi amplamente usada no passado; todavia, na atualidade, é prescrita sobretudo para a hipertensão durante a gravidez. A metildopa baixa a pressão arterial, principalmente pela redução da resistência vascular periférica, com diminuição variável da frequência cardíaca e do débito cardíaco.

A maioria dos reflexos cardiovasculares permanece intacta após a administração de metildopa, e a redução da pressão arterial não depende acentuadamente da postura. Algumas vezes, ocorre hipotensão postural (ortostática, particularmente nos pacientes com depleção de volume. Uma vantagem potencial da metildopa é o fato de que ela causa redução da resistência vascular renal.



α-Metildopa
(grupo α-metila em cor)

Farmacocinética e posologia

As características farmacocinéticas da metildopa estão relacionadas na Tabela 11-2. A metildopa entra no cérebro por meio de um transportador de aminoácidos aromáticos. A dose oral habitual de metildopa produz seu efeito anti-hipertensivo máximo em 4 a 6 horas, podendo o efeito persistir por um período de até 24 horas. Como o efeito depende do acúmulo e do armazenamento de um α-metabólito (a α-metilnorepinefrina) nas vesículas das terminações nervosas, a ação persiste após o desaparecimento do fármaco original da circulação.

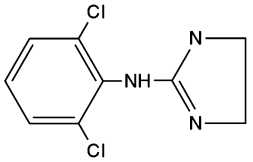
Toxicidade

O efeito indesejável mais comum da metildopa consiste em sedação, particularmente no início do tratamento. Com a terapia de longo prazo, os pacientes podem queixar-se de cansaço mental persistente e diminuição da concentração mental. Podem ocorrer pesadelos, depressão mental, vertigem e sinais extrapiramidais, embora relativamente raros. Tanto em homens quanto em mulheres tratados com metildopa pode ocorrer lactação associada a um aumento da secreção de prolactina. Esse efeito tóxico é provavelmente mediado pela inibição dos mecanismos dopaminérgicos no hipotálamo.

Outros efeitos colaterais importantes da metildopa consistem na obtenção de um teste de Coombs positivo (observado em 10 a 20% dos pacientes tratados durante mais de 12 meses), que algumas vezes dificulta a realização de uma prova cruzada para transfusão e que raramente está associado à anemia hemolítica, bem como a hepatite e febre medicamentosa. A interrupção do fármaco geralmente resulta em regressão imediata dessas anormalidades.

CLONIDINA

A redução da pressão arterial pela clonidina decorre de uma diminuição do débito cardíaco, devido à frequência cardíaca diminuída e ao relaxamento dos vasos de capacitância, bem como de uma redução da resistência vascular periférica.



Clonidina

A redução da pressão arterial pela clonidina é acompanhada de diminuição da resistência vascular renal e manutenção do fluxo sanguíneo renal. À semelhança da metildopa, a clonidina reduz a pressão arterial em decúbito dorsal e apenas raramente provoca hipotensão postural. Os efeitos pressores da clonidina não são observados após a ingestão de doses terapêuticas do fármaco, porém uma superdosagem maciça pode ser complicada por hipertensão grave.

Farmacocinética e posologia

As características farmacocinéticas típicas da clonidina estão relacionadas na Tabela 11-2.

A clonidina é lipossolúvel e penetra rapidamente no cérebro a partir da circulação. Devido à sua meia-vida relativamente curta e ao fato de que o seu efeito anti-hipertensivo está diretamente relacionado com a concentração sanguínea, a clonidina oral deve ser administrada duas vezes ao dia (ou na forma de adesivo, ver adiante) para manter um controle uniforme da pressão arterial. Entretanto, ao contrário da metildopa, a curva de dose-resposta da clonidina é tal que as doses crescentes são mais efetivas (porém também mais tóxicas).

Dispõe-se também de uma preparação transdérmica de clonidina que reduz a pressão arterial durante 7 dias após uma única aplicação. Essa preparação parece produzir menos sedação do que os comprimidos de clonidina; entretanto, está frequentemente associada a reações cutâneas locais.

Toxicidade

É comum a ocorrência de ressecamento da boca e sedação. Ambos os efeitos são mediados centralmente, dependem da dose e coincidem cronologicamente com o efeito anti-hipertensivo do fármaco.

A clonidina não deve ser administrada a pacientes que correm risco de depressão mental, e o seu uso deve ser interrompido se isso ocorrer durante a terapia. O tratamento concomitante com antidepressivos tricíclicos pode bloquear o efeito anti-hipertensivo da clonidina. Acredita-se que a interação se deve às ações dos agentes tricíclicos no bloqueio dos receptores α-adrenérgicos.

A interrupção da clonidina após uso prolongado, particularmente em doses altas (mais de 1 mg/dia), pode resultar em crise hipertensiva potencialmente fatal, mediada pelo aumento da atividade nervosa simpática. Os pacientes apresentam nervosismo, taquicardia, cefaleia e sudorese após a omissão de uma ou duas doses do fármaco. Devido ao risco de grave crise hipertensiva quando a clonidina é subitamente suspensa, essa possibilidade deve ser comunicada a todos os pacientes que utilizam tal fármaco. Se houver necessidade de interromper o uso, a suspensão deve ocorrer de modo gradual, enquanto são introduzidos outros agentes anti-hipertensivos em seu lugar. O tratamento da crise hipertensiva consiste em reinstituição da terapia com clonidina ou administração de agentes bloqueadores dos receptores α ou β-adrenérgicos.

AGENTES BLOQUEADORES GANGLIONARES

Historicamente, os fármacos que bloqueiam a ativação dos neurônios autônomos pós-ganglionares pela acetilcolina estavam entre os primeiros fármacos utilizados no tratamento da hipertensão. A maioria desses agentes não está mais clinicamente disponível, devido aos efeitos tóxicos intoleráveis relacionados com a sua ação primária (ver adiante).

Os bloqueadores ganglionares bloqueiam competitivamente os bloqueadores colinérgicos nicotínicos dos neurônios pós-ganglionares nos gânglios tanto simpáticos quanto parassimpáticos. Além disso, esses fármacos podem bloquear diretamente o canal de acetilcolina nicotínico, da mesma maneira que os bloqueadores nicotínicos neuromusculares (ver Figura 27-6).

Os efeitos colaterais dos bloqueadores ganglionares consistem em extensões diretas de seus efeitos farmacológicos. Tais efeitos incluem tanto simpaticoplegia (hipotensão ortostática excessiva e disfunção sexual) quanto parassimpaticoplegia (constipação intestinal, retenção urinária, precipitação de glaucoma, visão turva, ressecamento da boca, etc.). Esses efeitos tóxicos graves constituem o principal motivo para o abandono dos bloqueadores ganglionares na terapia da hipertensão.

AGENTES BLOQUEADORES DOS NEURÔNIOS ADRENÉRGICOS

Esses fármacos reduzem a pressão arterial ao impedirem a liberação fisiológica normal da norepinefrina dos neurônios simpáticos pós-ganglionares.

Guanetidina

A guanetidina, em doses suficientemente altas, pode produzir simpaticoplegia profunda. Em virtude de sua elevada eficácia máxima, a guanetidina tornou-se a base da terapia ambulatorial da hipertensão grave durante muitos anos. Pela mesma razão, a guanetidina pode produzir todos os efeitos tóxicos esperados da "simpatectomia farmacológica", inclusive hipotensão postural pronunciada, diarreia e distúrbio da ejaculação. Em razão desses efeitos colaterais, a guanetidina é, hoje, raramente usada.

A guanetidina é demasiado polar para penetrar no sistema nervoso central. Em consequência, carece dos efeitos centrais observados com muitos dos outros agentes anti-hipertensivos descritos neste capítulo.

O **guanadrel** é um fármaco semelhante à guanetidina, que está disponível nos EUA. A **betanidina** e a **debrisoquina** são fármacos anti-hipertensivos similares não disponíveis para uso clínico nos EUA.

A. Mecanismo e locais de ação

A guanetidina inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas (ver Figura 6-4). Esse efeito provavelmente é responsável pela maior parte da simpaticoplegia que ocorre nos pacientes. A guanetidina é transportada através da membrana dos nervos simpáticos pelo mesmo mecanismo que transporta a própria norepinefrina (NET, captação 1), sendo a captação essencial para a ação do fármaco. Após penetrar no nervo, a guanetidina concentra-se em vesículas transmissoras, onde substitui a norepinefrina. Devido à sua capacidade de substituir a norepinefrina, o fármaco provoca depleção gradual das reservas de norepinefrina na terminação nervosa.

Como a captação neuronal é necessária para a atividade hipotensora da guanetidina, os fármacos e as substâncias que bloqueiam o processo de captação das catecolaminas ou que deslocam aminas da terminação nervosa (ver Capítulo 6) bloqueiam seus efeitos. Essas substâncias incluem cocaína, anfetamina, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e fenoxibenzamina.

B. Farmacocinética e posologia

Devido a meia-vida longa da guanetidina (5 dias), o início da simpaticoplegia é gradual (efeito máximo em 1 a 2 semanas), e a simpaticoplegia persiste por um período comparável de tempo após a interrupção da terapia. Normalmente, a dose não deve ser aumentada a intervalos menores que 2 semanas.

C. Toxicidade

O uso terapêutico da guanetidina está com frequência associado à hipotensão postural sintomática e hipotensão após o exercício, particularmente quando o fármaco é administrado em doses altas. Nos homens, a simpaticoplegia induzida pela guanetidina pode estar associada à ejaculação tardia ou retrógrada (na bexiga). É comum a guanetidina causar diarreia, em consequência do aumento da motilidade gastrintestinal devido ao predomínio parassimpático no controle da atividade do músculo liso intestinal.

As interações com outros fármacos podem complicar a terapia com guanetidina. Os agentes simpatomiméticos, nas doses disponíveis em produtos de venda livre contra o resfriado, podem produzir hipertensão nos pacientes que utilizam guanetidina. De forma semelhante, a guanetidina pode produzir crise hipertensiva pela liberação de catecolaminas em pacientes portadores de feocromocitoma. Quando são administrados antidepressivos tricíclicos em paciente que utiliza guanetidina, o efeito anti-hipertensivo do fármaco é atenuado, podendo ocorrer hipertensão grave.

Reserpina

A reserpina, um alcaloide extraído das raízes de uma planta indiana, a *Rauwolfia serpentina*, foi um dos primeiros fármacos efetivos utilizados em larga escala no tratamento da hipertensão. Hoje, é raramente prescrita devido a seus efeitos colaterais.

A. Mecanismo e locais de ação

A reserpina bloqueia a capacidade de captação e armazenamento das aminas biogênicas pelas vesículas transmissoras aminérgicas, provavelmente ao interferir no transportador associado à membrana vesicular (VMAT, *vesicular membrane-associated transporter;* ver Figura 6-4). Esse efeito é observado em todo o corpo, resultando em depleção de norepinefrina, dopamina e serotonina em neurônios tanto centrais quanto periféricos. Ocorre também depleção das catecolaminas dos grânulos cromafins da medula suprarrenal, embora em menor grau do que nas vesículas dos neurônios. Os efeitos da reserpina sobre as vesículas adrenérgicas parecem irreversíveis; quantidades muito pequenas do fármaco permanecem ligadas às membranas vesiculares durante muitos dias.

A depleção das aminas periféricas provavelmente é responsável por grande parte do efeito anti-hipertensivo benéfico da reserpina, embora não se afaste a possibilidade de um componente central. A reserpina penetra facilmente no cérebro, e a depleção das reservas cerebrais de aminas provoca sedação, depressão metal e sintomas de parkinsonismo.

Nas doses mais baixas usadas para o tratamento da hipertensão leve, a reserpina diminui a pressão arterial pela redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica.

B. Farmacocinética e posologia

Ver Tabela 11-2.

C. Toxicidade

Nas doses baixas habitualmente administradas, a reserpina produz pouca hipertensão postural. A maior parte dos efeitos indesejáveis da reserpina decorre de suas ações sobre o cérebro e sobre o trato gastrintestinal.

Em altas doses, costuma provocar sedação, cansaço, pesadelos e depressão mental grave; em certas ocasiões esses efeitos ocorrem até mesmo em pacientes em uso de doses baixas (0,25 mg/dia). Com bem menos frequência, a reserpina nas doses baixas habituais produz efeitos extrapiramidais que se assemelham à doença de Parkinson, provavelmente em consequência da depleção de dopamina no corpo estriado. Embora esses efeitos centrais sejam incomuns, convém ressaltar que podem ocorrer a qualquer momento, mesmo depois de vários meses de tratamento sem incidentes. Pacientes com história de depressão mental não devem receber reserpina, e o fármaco deve ser interrompido caso apareça depressão.

Com bastante frequência, a reserpina provoca diarreia leve e cólicas gastrintestinais e aumenta a secreção de ácido gástrico. O fármaco não deve ser administrado a paciente com história de úlcera péptica.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A farmacologia detalhada dos bloqueadores dos receptores α e β-adrenérgicos é apresentada no Capítulo 10.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

Entre os inúmeros β-bloqueadores testados, a maioria demonstrou efetividade na redução da pressão arterial. As propriedades farmacológicas de vários desses agentes diferem em certos aspectos que podem conferir benefícios terapêuticos em determinadas situações clínicas.

Propranolol

O propranolol foi o primeiro β-bloqueador que demonstrou ser efetivo no tratamento da hipertensão e da cardiopatia isquêmica. Na atualidade, o propranolol foi substituído em grande parte por bloqueadores betacardiosseletivos, como o metoprolol e o atenolol. Todos os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos são úteis para reduzir a pressão arterial na hipertensão leve a moderada. Na hipertensão grave, os β-bloqueadores mostram-se particularmente úteis na prevenção da taquicardia reflexa que com frequência ocorre em consequência do tratamento com vasodilatadores diretos. Foi constatado que os β-bloqueadores reduzem a taxa de mortalidade após infarto do miocárdio, e alguns deles também reduzem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca; esses fármacos são particularmente vantajosos para o tratamento da hipertensão em pacientes com tais condições (ver Capítulo 13).

A. Mecanismo e locais de ação

A eficácia do propranolol no tratamento da hipertensão e a maioria de seus efeitos tóxicos resultam de bloqueio β não seletivo. O propranolol diminui a pressão arterial, principalmente em decorrência de redução do débito cardíaco. Outros

β-bloqueadores podem diminuir o débito cardíaco ou reduzir em vários graus a resistência vascular periférica conforme a cardiosseletividade e as atividades agonistas parciais.

O propranolol inibe a estimulação da produção de renina pelas catecolaminas (mediada pelos receptores β_1). É provável que o efeito do propranolol se deva, em parte, à depressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar de ser mais efetivo para pacientes com alta atividade da renina plasmática, o propranolol também reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos com atividade da renina normal ou até mesmo baixa. É possível que os β-bloqueadores também atuem sobre os receptores β-adrenérgicos pré-sinápticos periféricos, reduzindo a atividade nervosa simpática vasoconstritora.

Na hipertensão leve a moderada, o propranolol produz redução significativa da pressão arterial, sem hipotensão postural proeminente.

B. Farmacocinética e posologia

Ver a Tabela 11-2. A bradicardia em repouso e a redução da frequência cardíaca durante o exercício constituem indicadores do efeito β-bloqueador do propranolol. As alterações desses parâmetros podem ser utilizadas como diretrizes para regulação das doses. O propranolol pode ser administrado duas vezes ao dia, e há preparações de liberação prolongada.

C. Toxicidade

Os principais efeitos tóxicos no propranolol resultam do bloqueio dos receptores β-cardíacos, vasculares ou brônquicos e são descritos de modo mais detalhado no Capítulo 10. Dessas extensões previsíveis da ação β-bloqueadora, as mais importantes são observadas em pacientes com bradicardia ou doença de condução cardíaca, asma, insuficiência vascular periférica e diabetes.

Quando se suspende o propranolol após o seu uso regular prolongado, alguns pacientes apresentam síndrome de abstinência, que se manifesta por nervosismo, taquicardia, maior intensidade da angina e elevação da pressão arterial. Foi relatada a ocorrência de infarto do miocárdio em alguns pacientes. Embora a incidência dessas complicações seja provavelmente baixa, não se deve interromper abruptamente o uso do propranolol. A síndrome de abstinência pode envolver uma suprarregulação ou supersensibilidade dos receptores β-adrenérgicos.

Metoprolol e atenolol

O metoprolol e o atenolol, que são cardiosseletivos, são os β-bloqueadores mais amplamente usados no tratamento da hipertensão. A potência do metoprolol aproxima-se da do propranolol na inibição da estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos, como aqueles existentes no coração; entretanto, tem uma potencia 50 a 100 vezes menor do que o propranolol no bloqueio dos receptores β_2. A cardiosseletividade relativa pode ser vantajosa no tratamento de pacientes hipertensos que também apresentam asma, diabetes ou doença vascular periférica. Embora a cardiosseletividade não seja completa, o metoprolol provoca menos constrição brônquica do que o propranolol em doses que produzem inibição igual das respostas dos receptores β_1-adrenérgicos. O metoprolol é bastante metabolizado pela CYP2D6, com alto metabolismo de primeira passagem. O fármaco tem meia-vida relativamente curta, de 4 a 6 horas, porém a preparação de liberação prolongada pode ser administrada em dose única ao dia (Tabela 11-2). O metoprolol de liberação prolongada é efetivo na redução da mortalidade por insuficiência cardíaca e mostra-se relativamente útil em pacientes hipertensos que apresentam tal insuficiência.

O atenolol não sofre metabolismo extenso e é excretado principalmente pela urina, com meia-vida de 6 horas; em geral, é administrado em uma única dose ao dia. Estudos recentes mostraram que o atenolol é menos efetivo do que o metoprolol na prevenção das complicações da hipertensão. Uma possível razão para essa diferença é o fato de que a administração de uma única dose ao dia não mantém níveis sanguíneos adequados do fármaco. A dose habitual é de 50 a 100 mg/dia. Pacientes com redução da função renal devem receber doses mais baixas.

Nadolol, carteolol, betaxolol e bisoprolol

O nadolol e o carteolol, antagonistas não seletivos dos receptores β, não são apreciavelmente metabolizados e são excretados, em grau considerável, pela urina. O betaxolol e o bisoprolol são bloqueadores β_1-seletivos, metabolizados primariamente no fígado, mas que apresentam meias-vidas prolongadas. Devido à meia-vida relativamente longa, esses fármacos podem ser administrados uma vez ao dia. Em geral, o nadolol é iniciado em uma dose de 40 mg/dia; o carteolol, em uma dose de 2,5 mg/dia; o betaxolol, em uma dose de 10 mg/dia; e o bisoprolol, em uma dose de 5 mg/dia. Aumentos das doses para obtenção de um efeito terapêutico satisfatório não devem ser feitos a intervalos de menos de 4 ou 5 dias. Os pacientes com redução da função renal devem receber doses correspondentemente reduzidas de nadolol e carteolol.

Pindolol, acebutolol e pembutolol

O pindolol, o acebutolol e o pembutolol são agonistas parciais, isto é, β-bloqueadores com alguma atividade simpatomimética intrínseca. Esses fármacos reduzem a pressão arterial ao diminuírem a resistência vascular e parecem deprimir menos o débito cardíaco ou a frequência cardíaca do que outros β-bloqueadores, talvez devido a efeitos agonistas significativamente maiores do que os efeitos antagonistas nos receptores β_2. Isso pode ser particularmente benéfico para pacientes com bradiarritmias ou doença vascular periférica. As doses diárias de pindolol começam com 10 mg; as de acebutolol, com 400 mg, e as de pembutolol, com 20 mg.

Labetalol, carvedilol e nebivolol

Esses fármacos exercem efeitos tanto β-bloqueadores quanto vasodilatadores. O labetalol é formulado em uma mistura racêmica de quatro isômeros (possui dois centros de assimetria). Dois desses isômeros, isômeros (*S,S*) e (*R,S*), são relativamente inativos; outro (*S,R*) é um potente α-bloqueador, e o último, (*R,R*) é um potente β-bloqueador. A relação do antagonismo β:α do labetalol é de 3:1 após a administração de uma dose oral. A redução da pressão arterial deve-se à diminuição da resistência vascular sistêmica (através de bloqueio α), sem alteração significativa da frequência cardíaca ou do débito cardíaco. Em virtude de sua atividade α e β-bloqueadora combinada, o labetalol tem utilidade no tratamento da hipertensão do feocromocitoma e nas emergências hipertensivas. As doses orais diárias de labetalol variam de 200 a 2.400 mg/dia. O labetalol é administrado em injeções intravenosas diretas repetidas de 20 a 80 mg para tratamento das emergências hipertensivas.

O carvedilol, à semelhança do labetalol, é administrado como mistura racêmica. O isômero *S*(−) é um bloqueador não seletivo

dos receptores β-adrenérgicos, porém ambos os isômeros *S*(–) e *R*(+) têm uma potência α-bloqueadora aproximadamente igual. Os isômeros são metabolizados de modo estereosseletivo no fígado, o que significa que as suas meias-vidas de eliminação podem diferir. A meia-vida média é de 7 a 10 horas. A dose inicial habitual de carvedilol para a hipertensão comum é de 6,25 mg duas vezes ao dia. O carvedilol diminui a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e, portanto, mostra-se particularmente útil para pacientes hipertensos com tal insuficiência.

O nebivolol é um bloqueador β_1-seletivo com propriedades vasodilatadoras que *não* são mediadas por bloqueio α. O D-nebivolol exerce efeitos β_1-bloqueadores altamente seletivos, enquanto o isômero L causa vasodilatação; o fármaco é comercializado na forma de mistura racêmica. O efeito vasodilatador pode decorrer do aumento da liberação endotelial de óxido nítrico por meio da indução da óxido nítrico sintase endotelial. Por conseguinte, os efeitos hemodinâmicos do nebivolol diferem daqueles dos β-bloqueadores puros, visto que ocorre redução aguda da resistência vascular periférica (pelo nebivolol) em contraposição com um aumento agudo (pelos fármacos mais antigos). O nebivolol é extensamente metabolizado e tem metabólitos ativos. A meia-vida é de 10 a 12 horas, porém o fármaco pode ser administrado uma vez ao dia. Em geral, inicia-se com uma dose de 5 mg/dia, com escalonamento das doses até 40 mg, se necessário. A eficácia do nebivolol assemelha-se àquela de outros agentes anti-hipertensivos, e vários estudos relataram menos efeitos colaterais.

Esmolol

O esmolol é um bloqueador β_1-seletivo rapidamente metabolizado por esterases eritrocitárias por meio de sua hidrólise. Apresenta meia-vida curta (9 a 10 minutos) e é administrado na forma de infusão intravenosa constante. Em geral, o esmolol é administrado em uma dose de ataque (0,5 a 1 mg/kg), seguida de infusão constante. Geralmente, a infusão é iniciada com 50 a 150 mcg/kg/min, sendo a dose aumentada a cada 5 minutos, até 300 mcg/kg/min, de acordo com a necessidade, para alcance do efeito terapêutico desejado. O esmolol é usado no controle da hipertensão intra e pós-operatória e, algumas vezes, em emergências, particularmente quando a hipertensão está associada à taquicardia.

PRAZOSINA E OUTROS α_1-BLOQUEADORES

Mecanismo e locais de ação

A prazosina, a terazosina e a doxazosina produzem a maior parte de seus efeitos anti-hipertensivos por meio do bloqueio seletivo dos receptores α_1 nas arteríolas e vênulas. Esses agentes provocam menos taquicardia reflexa quando reduzem a pressão arterial do que os antagonistas α não seletivos, como a fentolamina. A seletividade pelos receptores α_1 faz com que a norepinefrina exerça uma retroalimentação negativa (mediada por receptores α_2 pré-sinápticos) sem oposição à sua própria liberação (ver Capítulo 6). Em contrapartida, a fentolamina bloqueia os receptores α tanto pré-sinápticos quanto pós-sinápticos, de modo que a ativação reflexa dos neurônios simpáticos pelos efeitos da fentolamina produz maior liberação do transmissor nos receptores β e cardioaceleração correspondentemente maior.

Os α-bloqueadores reduzem a pressão arterial por meio da dilatação dos vasos de resistência e de capacitância. Como seria de esperar, a pressão arterial é reduzida mais na posição ortostática do que em decúbito dorsal. Ocorre retenção de sal e de água quando esses fármacos são administrados sem diuréticos. Esses fármacos são mais utilizados em associação a outros agentes, como β-bloqueador ou diurético, do que quando administrados isoladamente. Em virtude de seus efeitos benéficos em homens com hiperplasia prostática e sintomas de obstrução vesical, esses fármacos são usados primariamente em homens com hipertensão e hiperplasia prostática benigna concomitantes.

Farmacocinética e posologia

As características farmacocinéticas da prazosina estão relacionadas na Tabela 11-2. A terazosina também é bastante metabolizada, porém sofre muito pouco metabolismo de primeira passagem e apresenta uma meia-vida de 12 horas. A doxazosina tem uma biodisponibilidade intermediária e meia-vida de 22 horas.

Com frequência, a terazosina pode ser administrada uma vez ao dia, em doses de 5 a 20 mg/dia. A doxazosina é habitualmente administrada uma vez ao dia, começando com 1 mg/dia e progredindo até 4mg/dia ou mais, se necessário. Apesar de o tratamento a longo prazo com esses α-bloqueadores causar relativamente pouca hipotensão postural, alguns pacientes exibem uma queda abrupta da pressão arterial na posição ereta, pouco depois da absorção da primeira dose. Por esse motivo, a primeira dose deve ser pequena e administrada ao deitar. Embora não esteja bem esclarecido, o mecanismo desse fenômeno é observado mais comumente em pacientes com depleção de sal e de volume.

A exceção do fenômeno de primeira dose, os efeitos tóxicos relatados dos α_1-bloqueadores são pouco frequentes e leves. Incluem tontura, palpitações, cefaleia e fadiga. Alguns pacientes apresentam um teste positivo para o fator antinuclear sérico durante a terapia com prazosina; todavia, esse achado tem sido associado a sintomas reumáticos. Os α_1-bloqueadores não afetam adversamente os perfis dos lipídeos plasmáticos e até mesmo podem ter efeitos benéficos sobre eles; todavia, essa ação não demonstrou qualquer benefício nos resultados clínicos.

OUTROS FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES α-ADRENÉRGICOS

Os agentes não seletivos **fentolamina** e **fenoxibenzamina** são úteis no diagnóstico e no tratamento do feocromocitoma, bem como em outras situações clínicas associadas à liberação exagerada de catecolaminas (p. ex., a fentolamina pode ser combinada com propranolol no tratamento da síndrome de abstinência da clonidina, descrita anteriormente). Sua farmacologia é descrita no Capítulo 10.

VASODILATADORES

Mecanismo e locais de ação

Essa classe de fármacos compreende os vasodilatadores orais, hidralazina e minoxidil, utilizados na terapia ambulatorial de longo prazo da hipertensão; os vasodilatadores parenterais, nitroprusseto, diazóxido e fenoldopam, usados no tratamento de emergências hipertensivas; os bloqueadores dos canais de cálcio, que são utilizados em ambas as circunstâncias, e os nitratos, administrados principalmente na angina (Tabela 11-3).

O Capítulo 12 fornece uma descrição adicional dos vasodilatadores. Todos os vasodilatadores úteis na hipertensão relaxam a musculatura lisa das arteríolas, diminuindo, assim, a resistência vascular sistêmica. O nitroprusseto de sódio e os

TABELA 11-3 Mecanismos de ação dos vasodilatadores

Mecanismo	Exemplos
Liberação de óxido nítrico a partir de fármaco ou do endotélio	Nitroprusseto, hidralazina, nitratos,[1] histamina, acetilcolina
Redução do influxo de cálcio	Verapamil, diltiazem, nifedipino
Hiperpolarização da membrana do músculo liso por meio de canais de potássio	Minoxidil, diazóxido
Ativação dos receptores de dopamina	Fenoldopam

[1] Ver Capítulo 12.

nitratos também relaxam as veias. A diminuição da resistência arterial e da pressão arterial média desencadeia respostas compensatórias, mediadas por barorreceptores e pelo sistema nervoso simpático (Figura 11-4), bem como pela renina, angiotensina e aldosterona. Como os reflexos simpáticos estão intactos, a terapia com vasodilatadores não provoca hipotensão ortostática nem disfunção sexual.

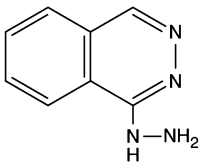
Os vasodilatadores atuam melhor em combinação com outros agentes anti-hipertensivos que se opõem às respostas cardiovasculares compensatórias (ver Quadro: Hipertensão resistente e polifarmácia).

HIDRALAZINA

A hidralazina, um derivado da hidrazina, dilata as arteríolas, mas não as veias. Está disponível há muitos anos, embora, a princípio, se tenha acreditado que não era particularmente efetiva, devido ao rápido desenvolvimento de taquifilaxia a seus efeitos anti-hipertensivos. Hoje, os benefícios da terapia combinada já são reconhecidos, e a hidralazina pode ser usada de modo mais efetivo, sobretudo no tratamento de hipertensão grave. A combinação de hidralazina com nitratos mostra-se efetiva contra a insuficiência cardíaca e deve ser considerada nos casos de pacientes hipertensos que apresentam tal insuficiência, particularmente negros.

Farmacocinética e posologia

A hidralazina é bem absorvida e rapidamente metabolizada pelo fígado durante a sua primeira passagem, de modo que a biodisponibilidade é baixa (25%, em média) e variável entre indivíduos. É metabolizada, em parte, por acetilação, em taxa que parece apresentar distribuição bimodal na população (ver Capítulo 4). Em consequência, os acetiladores rápidos apresentam maior metabolismo de primeira passagem, níveis sanguíneos mais baixos e menos benefício anti-hipertensivo em determinada dose de hidralazina do que os acetiladores lentos. A meia-vida da hidralazina varia de 1,5 a 3 horas, porém os efeitos vasculares persistem por mais tempo do que as concentrações sanguíneas, possivelmente devido à intensa ligação ao tecido vascular.



Hidralazina

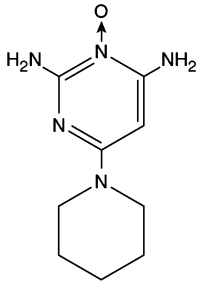
A dose habitual varia de 40 a 200 mg/dia. A dose mais alta foi escolhida como aquela em que existe uma pequena possibilidade de desenvolvimento de síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, descrita na próxima seção. Entretanto, doses mais altas resultam em maior vasodilatação e podem ser prescritas, se necessário. A administração do fármaco duas ou três vezes ao dia proporciona um controle uniforme da pressão arterial.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da hidralazina consistem em cefaleia, náuseas, anorexia, palpitações, sudorese e rubor. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, taquicardia reflexa e estimulação simpática, pode haver angina ou arritmias isquêmicas. Com doses de 40 mg/dia ou mais, observa-se uma incidência de 10 a 20%, principalmente em indivíduos que acetilam lentamente o fármaco, e uma síndrome caracterizada por artralgia, mialgia, erupções cutâneas e febre, que se assemelha ao lúpus eritematoso. A síndrome não está associada a lesão renal e é revertida com a suspensão da hidralazina. A neuropatia periférica e a febre medicamentosa constituem outros efeitos colaterais graves, porém incomuns.

MINOXIDIL

O minoxidil é um vasodilatador muito eficaz e ativo por via oral. O efeito resulta da abertura dos canais de potássio nas membranas musculares lisas pelo sulfato de minoxidil, o metabólito ativo. O aumento da permeabilidade ao potássio estabiliza a membrana em seu potencial de repouso e torna menos provável a contração. À semelhança da hidralazina, o minoxidil dilata as arteríolas, mas não as veias. Em virtude de seu maior efeito anti-hipertensivo potencial, o minoxidil deve substituir a hidralazina nos casos em que esta última, quando administrada em doses máximas, não é efetiva, ou nos pacientes com insuficiência renal e hipertensão grave que não respondem de modo satisfatório à hidralazina.



Minoxidil

Farmacocinética e posologia

Os parâmetros farmacocinéticos do minoxidil estão relacionados na Tabela 11-2. Ainda mais do que a hidralazina, o uso do minoxidil está associado à estimulação simpática reflexa e à retenção de sódio e de líquido. O minoxidil deve ser utilizado em combinação com um β-bloqueador e com um diurético de alça.

Toxicidade

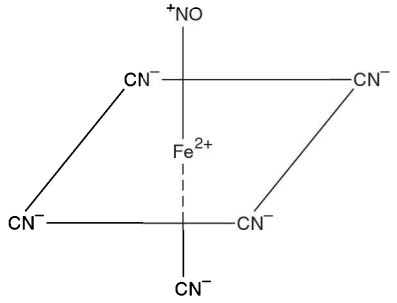
Observa-se a ocorrência de taquicardia, palpitações, angina e edema quando são administradas doses inadequadas de β-bloqueadores e diuréticos. A cefaleia, a sudorese e a hipertricose, particularmente incômoda nas mulheres, são relativamente comuns. O minoxidil ilustra como a toxicidade em

uma pessoa pode transformar-se em terapia para outra pessoa. O minoxidil tópico é usado como estimulante do crescimento capilar para a correção da calvície.

NITROPRUSSETO DE SÓDIO

O nitroprusseto de sódio é um poderoso vasodilatador administrado por via parenteral, utilizado no tratamento de emergências hipertensivas, bem como na insuficiência cardíaca grave. O nitroprusseto dilata os vasos tanto arteriais quanto venosos, com consequente redução da resistência vascular periférica e do retorno venoso. A ação ocorre em consequência da ativação da guanililciclase, por meio da liberação de óxido nítrico, ou por estimulação direta da enzima. Em consequência, ocorre aumento do GMPc intracelular, relaxando o músculo liso vascular (Figura 12-2).

Na ausência de insuficiência cardíaca, a pressão arterial diminui, devido à redução da resistência vascular, enquanto o débito cardíaco não é alterado ou diminui ligeiramente. Em pacientes com insuficiência cardíaca e baixo débito cardíaco, o aumento do débito com frequência resulta da redução pós-carga.



Nitroprusseto

Farmacocinética e posologia

O nitroprusseto é um complexo de ferro, grupos cianeto e componente nitroso. É rapidamente metabolizado pela captação dos eritrócitos, com liberação de cianeto. Por sua vez, o cianeto é metabolizado pela enzima mitocondrial, a rodanase, na presença de doador de enxofre, em tiocianato menos tóxico. O tiocianato distribui-se no líquido extracelular e é lentamente eliminado pelo rim.

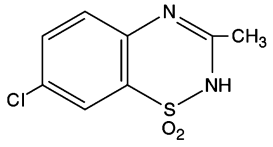
O nitroprusseto reduz rapidamente a pressão arterial, porém seus efeitos desaparecem em 1 a 10 minutos após a suspensão do fármaco. É administrado por infusão intravenosa. O nitroprusseto de sódio em solução aquosa é sensível à luz; por conseguinte, precisa ser preparado logo antes de cada administração e coberto por papel de alumínio opaco. As soluções de infusão devem ser mudadas depois de várias horas. Geralmente, a dose começa em 0,5 mcg/kg/min, podendo ser aumentada até 10 mcg/kg/min se necessário, para o controle da pressão arterial. Velocidades maiores de infusão, se forem mantidas por mais de uma hora, podem resultar em efeitos tóxicos. Em virtude de sua eficácia e do rápido início de seu efeito, o nitroprusseto deve ser administrado por bomba de infusão, em monitoração contínua da pressão arterial por meio de registro intra-arterial.

Toxicidade

Além da redução excessiva da pressão arterial, a toxicidade mais grave do nitroprusseto está relacionada com o acúmulo de cianeto; foi constatada a ocorrência de acidose metabólica, arritmias, hipotensão excessiva e morte. Em alguns casos, a ocorrência de efeitos tóxicos após doses relativamente baixas de nitroprusseto sugeriu um defeito no metabolismo do cianeto. A administração de tiossulfato de sódio como doador de enxofre facilita o metabolismo de cianeto. A hidroxocobalamina combina-se com o cianeto, formando cianocobalamina atóxica. Ambos têm sido indicados para profilaxia ou para tratamento da intoxicação por cianeto durante a infusão de nitroprusseto. Pode haver acúmulo de tiocianato durante a administração prolongada, habitualmente por vários dias ou mais, sobretudo em pacientes com insuficiência renal que não excretam o tiocianato em uma taxa normal. A toxicidade do tiocianato manifesta-se na forma de fraqueza, desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões, sendo o diagnóstico confirmado pelo achado de concentrações séricas superiores a 10 mg/dL. Raramente, ocorre hipotiroidismo tardio, devido à inibição da captação de iodeto pela tireoide causada pelo tiocianato. Foi também relatada a ocorrência de metemoglobinemia durante a infusão de nitroprusseto.

DIAZÓXIDO

O diazóxido é um dilatador arteriolar efetivo e de ação relativamente longa, administrado por via parenteral, usado, em certas ocasiões, no tratamento de emergências hipertensivas. A diminuição de seu uso sugere que pode ser suspenso. A injeção de diazóxido resulta em rápida queda da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial média. Estudos sobre o seu mecanismo sugerem que o diazóxido impede a contração do músculo liso vascular ao abrir os canais de potássio e ao estabilizar o potencial de membrana em repouso.



Diazóxido

Farmacocinética e posologia

O diazóxido assemelha-se quimicamente aos diuréticos tiazídicos, porém não tem nenhuma atividade diurética. Liga-se extensamente à albumina sérica e ao tecido vascular. O diazóxido é parcialmente metabolizado; suas vias metabólicas não estão bem caracterizadas. O restante é excretado de modo inalterado. Apresenta meia-vida de cerca de 24 horas, porém a relação entre a concentração sanguínea e a ação hipotensora não está bem estabelecida. O efeito de redução da pressão arterial após sua injeção rápida está estabelecido em 5 minutos e persiste por 4 a 12 horas.

Quando o diazóxido foi inicialmente comercializado, recomendou-se uma dose de 300 mg por injeção rápida. Entretanto, parece possível evitar a ocorrência de hipotensão excessiva iniciando-se com doses menores (50 a 150 mg). Se necessário, doses de 150 mg podem ser repetidas a cada 5 a 15 minutos, até se obter uma redução satisfatória da pressão arterial. Quase todos os pacientes respondem a uma quantidade máxima de três ou quatro doses. Como alternativa, o diazóxido pode ser administrado por infusão intravenosa em taxas de 15 a 30 mg/min. Devido à ligação diminuída a proteínas, ocorre hipotensão

após doses mais baixas em indivíduos com insuficiência renal crônica, e devem-se administrar doses menores a esses pacientes. Os efeitos hipotensores do diazóxido também são maiores quando os pacientes são previamente tratados com β-bloqueadores para evitar a taquicardia reflexa e o aumento associado do débito cardíaco.

Toxicidade

O efeito tóxico mais significativo do diazóxido tem sido a hipotensão excessiva, em consequência da recomendação do uso de uma dose fixa de 300 mg em todo os pacientes. Essa hipotensão tem produzido acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio. A resposta simpática reflexa pode provocar angina, evidências eletrocardiográficas de isquemia e insuficiência cardíaca em pacientes com cardiopatia isquêmica, de modo que o diazóxido deve ser evitado nessa situação.

O diazóxido inibe a liberação de insulina do pâncreas (provavelmente pela abertura dos canais de potássio na membrana das células β) e é utilizado no tratamento da hipoglicemia secundária ao insulinoma. Em certas ocasiões, o uso do fármaco é complicado por hiperglicemia, particularmente em indivíduos com insuficiência renal.

Ao contrário dos diuréticos tiazídicos estruturalmente relacionados, o diazóxido provoca *retenção* renal de sal e de água. Entretanto, isso raramente representa um problema, visto que o fármaco é apenas utilizado por curtos períodos de tempo.

FENOLDOPAM

O fenoldopam é um dilatador arteriolar periférico, usado em emergências hipertensivas e na hipertensão pós-operatória. Atua principalmente como agonista dos receptores D_1 dopamínicos, resultando em dilatações das artérias periféricas e natriurese. O produto comercial consiste em uma mistura racêmica, cuja atividade farmacológica é mediada pelo isômero (R).

O fenoldopam é rapidamente metabolizado, principalmente por conjugação. Apresenta meia-vida de 10 minutos. O fármaco é administrado por infusão intravenosa contínua. O fenoldopam é iniciado em baixa dose (0,1 mcg/kg/min), então titulada para cima a cada 15 a 20 minutos, até alcançar uma dose máxima de 1,6 mcg/kg/min ou até a obtenção da redução desejada da pressão arterial.

À semelhança de outros vasodilatadores diretos, os principais efeitos tóxicos consistem em taquicardia reflexa, cefaleia e rubor. O fenoldopam também aumenta a pressão intraocular e deve ser evitado em pacientes com glaucoma.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Além de seus efeitos antianginosos (ver Capítulo 12) e antiarrítmicos (ver Capítulo 14), os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a resistência periférica e a pressão arterial. O mecanismo de ação na hipertensão (e, em parte, na angina) consiste na inibição do influxo de cálcio nas células musculares lisas arteriais.

O **verapamil**, o **diltiazem** e a família da **di-hidropiridina** (**anlodipino**, **felodipino**, **isradipino**, **nicardipino**, **nifedipino** e **nisoldipino**) são todos igualmente efetivos na redução da pressão arterial, e muitas formulações já estão aprovadas para uso nos EUA. O **clevidipino** é um membro mais recente desse grupo, formulado para uso intravenoso exclusivamente.

As diferenças hemodinâmicas entre os bloqueadores dos canais de cálcio podem influenciar a escolha de determinado fármaco. O nifedipino e outros agentes di-hidropiridínicos são mais seletivos como vasodilatadores e exercem menos efeito depressor cardíaco do que o verapamil e o diltiazem. A ativação simpática reflexa com taquicardia discreta mantém ou aumenta o débito cardíaco na maioria dos pacientes em uso de di-hidropiridinas. O verapamil é o que apresenta maior efeito depressor sobre o coração, podendo diminuir tanto a frequência cardíaca quanto o débito cardíaco. O diltiazem tem ações intermediárias. A farmacologia e a toxicidade desses fármacos são discutidas de modo mais pormenorizado no Capítulo 12. As doses de bloqueadores dos canais de cálcio utilizadas no tratamento da hipertensão assemelham-se àquelas recomendadas para tratamento da angina. Alguns estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de infarto do miocárdio ou da mortalidade em pacientes em uso de nifedipino de ação curta para tratamento da hipertensão. Por conseguinte, recomenda-se que as di-hidropiridinas orais de ação curta não sejam usadas no tratamento de hipertensão. Os bloqueadores dos canais de cálcio de liberação prolongada ou aqueles com meias-vidas longas proporcionam um controle mais uniforme da pressão arterial e são mais apropriados para o tratamento da hipertensão crônica. O nicardipino e o clevidipino por via intravenosa estão disponíveis para o tratamento da hipertensão quando a terapia oral não é possível; o verapamil e o diltiazem por via parenteral também são utilizados para a mesma indicação. Geralmente, o nicardipino é administrado em infusão, à taxa de 2 a 15 mg/h. O clevidipino é administrado como infusão em uma dose inicial de 1 a 2 mg/h, progredindo para 4 a 6 mg/h. Apresenta rápido início de ação e tem sido utilizado para a hipertensão aguda que ocorre durante a cirurgia. O nifedipino oral de ação curta tem sido usado no tratamento de emergência da hipertensão grave.

■ INIBIDORES DA ANGIOTENSINA

A renina, a angiotensina e a aldosterona desempenham um importante papel, pelo menos em alguns indivíduos com hipertensão essencial. Cerca de 20% dos pacientes com hipertensão essencial apresentam uma atividade da renina plasmática inapropriadamente baixa, enquanto 20% exibem uma atividade inapropriadamente alta. A pressão arterial de pacientes hipertensos com renina elevada responde de modo satisfatório a fármacos que interferem no sistema, sustentando o papel do excesso de renina e angiotensina nessa população.

Mecanismo e locais de ação

A liberação de renina pelo córtex renal é estimulada pela redução da pressão arterial renal, estimulação renal simpática e diminuição do aporte de sódio ou aumento da concentração de sódio no túbulo renal distal (ver Capítulo 17). A renina atua sobre o angiotensinogênio, clivando o dacapeptídeo precursor inativo, a angiotensina I. Em seguida a angiotensina I é convertida, primariamente pela ECA endotelial, no octapeptídeo vasoconstritor arterial. A angiotensina II (Figura 11-5), por sua vez, é convertida em angiotensina III na glândula suprarrenal.

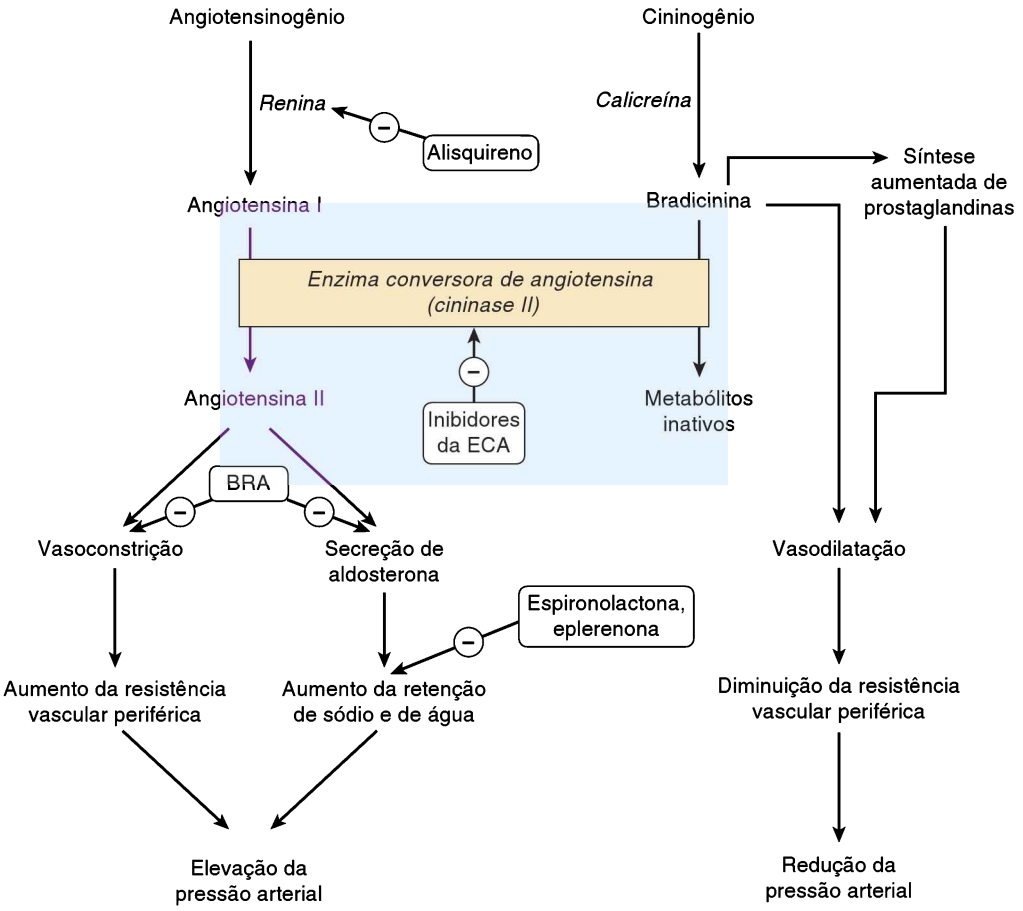


FIGURA 11-5 Locais de ação dos fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona. ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

A angiotensina II possui atividade vasoconstritora e de retenção de sódio. Tanto a angiotensina II quanto a angiotensina III estimulam a liberação de aldosterona. A angiotensina pode contribuir para a manutenção de uma resistência vascular elevada nos estados hipertensivos associados à grande atividade da renina plasmática, como estenose da artéria renal, alguns tipos de doença renal intrínseca e hipertensão maligna, bem como na hipertensão essencial, após tratamento com restrição de sódio, diuréticos ou vasodilatadores. Todavia, até mesmo nos estados hipertensivos com baixos níveis de renina esses fármacos podem reduzir a pressão arterial (ver adiante).

Existe um sistema paralelo para a produção de angiotensina em vários outros tecidos (p. ex., coração), que pode ser responsável por alterações tróficas, como hipertrofia cardíaca. A enzima conversora envolvida na síntese tecidual de angiotensina II também é inibida pelos inibidores da ECA.

Três classes de fármacos atuam de modo específico sobre o sistema renina-angiotensina: os inibidores da ECA; os inibidores competitivos da angiotensina em seus receptores, inclusive losartano e outros antagonistas não peptídicos; alisquireno, um antagonista da renina ativo por via oral (ver Capítulo 17). Um quarto grupo de fármacos, os inibidores do receptor da aldosterona (p. ex., espironolactona, eplerenona), é discutido com os diuréticos. Além disso, os β-bloqueadores, conforme assinalado anteriormente, podem reduzir a secreção de renina.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

O **captopril** e outros fármacos dessa classe inibem a enzima conversora, a peptidil dipeptidase, que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II e (com a designação de cininase plasmática) inativa a bradicinina, um potente vasodilatador, que atua, pelo menos em parte, ao estimular a liberação de óxido nítrico e de prostaciclina. A atividade vasopressora do captopril resulta de uma ação inibitória sobre o sistema renina-angiotensina e de uma ação estimulante sobre o sistema calecrinina-cinina (Figura 11-5). Este último mecanismo foi demonstrado ao se verificar que um antagonista do receptor de bradicinina, o **icatibanto** (ver Capítulo 17), atenua o efeito de redução da pressão arterial do captopril.

O **enalapril** é um pró-fármaco oral, convertido por hidrólise em inibidor da enzima conversora, o enalaprilate, cujos efeitos assemelham-se aos do captopril. O próprio enalaprilate só está disponível para uso intravenoso, principalmente para emergências hipertensivas. O lisinopril é um derivado lisínico do enaprilate no enalaprilate. O **benazepril**, o **fosinopril**, o **moexipril**, o **perindopril**, o **quinapril**, o **ramipril** e o **trandolapril** são outros membros da classe de ação longa. Todos são pró-fármacos, como o enalapril, convertidos em agentes ativos por hidrólise, sobretudo no fígado. Os inibidores da angiotensina II reduzem

a pressão arterial principalmente ao diminuir a resistência vascular periférica. Não ocorre alteração significativa do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Ao contrário dos vasodilatadores diretos, esses agentes não resultam em ativação simpática reflexa e podem ser utilizados com segurança em indivíduos portadores de cardiopatia isquêmica. A ausência de taquicardia reflexa pode decorrer do reajuste para baixo dos barorreceptores ou do aumento da atividade parassimpática.

Embora os inibidores da enzima conversora sejam mais efetivos em condições associadas à atividade elevada da renina plasmática, não existe uma boa correlação, nos indivíduos, entre a atividade da renina plasmática e a resposta anti-hipertensiva. Por conseguinte, a determinação da renina é desnecessária.

Os inibidores da ECA desempenham um papel particularmente útil no tratamento de pacientes com doença renal crônica, visto que diminuem a proteinúria e estabilizam a função renal (mesmo na ausência de redução da pressão arterial). Esse efeito é bastante valioso no caso de portadores de diabetes, e, hoje, tais fármacos são recomendados a esses pacientes, mesmo na ausência de hipertensão. Os benefícios provavelmente resultam da melhoria da hemodinâmica intrarrenal, com diminuição da resistência das arteríolas eferentes glomerulares e consequente redução da pressão capilar intraglomerular. Os inibidores da ECA também demonstraram extrema utilidade no tratamento da insuficiência cardíaca e após infarto do miocárdio, e há evidencias recentes de que os inibidores da ECA reduzem a incidência de diabetes em pacientes com alto risco cardiovascular (ver Capítulo 13).

Farmacocinética e posologia

Os parâmetros farmacocinéticos e as recomendações posológicas do captopril são apresentados na Tabela 11-2. As concentrações máximas de enalaprilate, o metabólito ativo do enalapril, são observadas em 3 a 4 horas após a administração do enalapril. A meia-vida do enalaprilate é de cerca de 11 horas. As doses típicas de enalapril são de 10 a 20 mg, uma ou duas vezes ao dia. O lisinopril tem uma meia-vida de 12 horas. Doses de 10 a 80 mg, uma vez ao dia, são efetivas na maioria dos pacientes. Todos os inibidores da ECA, à exceção de fosinopril e moexipril, são eliminados primariamente pelos rins; é necessário reduzir as doses desses fármacos em pacientes com insuficiência renal.

Toxicidade

Pode ocorrer hipotensão grave após a administração inicial de doses de qualquer inibidor da ECA a pacientes com hipovolemia, em decorrência de diuréticos, restrição de sal ou perda de líquido gastrintestinal. Outros efeitos colaterais comuns a todos os inibidores da ECA incluem insuficiência renal aguda (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou da artéria renal de um rim solitário), hipopotassemia, tosse seca, algumas vezes acompanhada de sibilos, e angioedema. A hiperpotassemia tende a ocorrer em pacientes com insuficiência renal ou diabetes. A bradicinina e a substância P parecem responsáveis pela tosse e pelo angioedema observados com a inibição da ECA.

Os inibidores da ECA estão contraindicados durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez, devido ao risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal, algumas vezes associadas a malformações ou morte do feto. Evidências recentes também implicam a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre ao aumento do risco teratogênico. O captopril, particularmente quando administrado em altas doses a pacientes com insuficiência renal, pode causar neutropenia ou proteinúria. Os efeitos tóxicos de menor gravidade geralmente observados consistem em alteração do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa, que podem ocorrer em até 10% dos pacientes.

As interações medicamentosas importantes incluem aquelas com suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, que podem resultar em hiperpotassemia. Os anti-inflamatórios não esteroides podem comprometer os efeitos hipotensores dos inibidores da ECA ao bloquear a vasodilatação mediada pela bradicinina, que, pelo menos em parte, é mediada pelas prostaglandinas.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

O **losartano** e o **valsartano** foram os primeiros bloqueadores comercializados do receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1). Há também o **candesartano**, **eprosartano**, **irbesartano**, **telmisartano** e **olmesartano**. Esses fármacos não exercem nenhum efeito sobre o metabolismo da bradicinina e, portanto, são bloqueadores mais seletivos dos efeitos da angiotensina do que os inibidores da ECA. Além disso, têm o potencial de exercer uma inibição mais completa da ação da angiotensina, em comparação com os inibidores da ECA, visto que existem outras enzimas, além da ECA, capazes de gerar angiotensina II. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina proporcionam benefícios semelhantes àqueles dos inibidores da ECA em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Os parâmetros farmacocinéticos do losartano estão relacionados na Tabela 11-2. Os efeitos colaterais assemelham-se àqueles descritos sobre os inibidores da ECA, incluindo o risco de uso durante a gravidez. Podem ocorrer tosse e angioedema, porém a sua ocorrência é menos comum durante o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina do que de inibidores da ECA.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A hipertensão representa um problema singular na terapêutica. Em geral, trata-se de uma doença vitalícia, que provoca poucos sintomas até alcançar um estágio avançado. Para o tratamento efetivo, é necessário o consumo diário de medicamentos por vezes de alto custo e com efeitos colaterais. Assim, o médico deve estabelecer com certeza se a hipertensão é persistente e exige tratamento, e também precisa excluir as causas secundárias de hipertensão que poderiam ser tratadas por meio de procedimentos cirúrgicos definitivos. A persistência da hipertensão, particularmente em indivíduos com leve elevação da pressão arterial, deve ser estabelecida pelo achado de pressão arterial elevada em pelo menos três consultas diferentes. A monitoração ambulatorial da pressão arterial pode constituir o melhor indicador de risco e, portanto, da necessidade de tratamento na hipertensão leve. A hipertensão sistólica isolada e a hipertensão em indivíduos idosos também se beneficiam da terapia.

Uma vez estabelecida a presença de hipertensão, deve-se considerar a questão da necessidade ou não de tratamento, bem como da escolha dos fármacos a serem usados. O nível

de pressão arterial, a idade do paciente, a gravidade da lesão orgânica (quando presente) em consequência da pressão arterial elevada e a presença de fatores de risco cardiovasculares devem ser todos considerados. A avaliação da função renal e a presença de proteinúria são úteis na seleção dos agentes anti-hipertensivos. Nesse estágio, o paciente precisa ser orientado quanto à natureza da hipertensão e à importância do tratamento, de modo que tome uma decisão a respeito da terapia.

Tomada a decisão de tratar o problema, deve-se elaborar um esquema terapêutico. A seleção dos fármacos é determinada pelo nível de pressão arterial, pela presença e gravidade de lesão dos órgãos-alvo e de outras doenças. A pressão arterial elevada e grave com complicações que comportam risco de vida exige um tratamento mais rápido, com fármacos mais eficazes. Entretanto, a maioria dos pacientes com hipertensão essencial apresenta pressão arterial elevada durante meses ou anos, e é mais apropriado iniciar a terapia de modo gradual.

É essencial instruir o paciente sobre a história natural de hipertensão e sobre a importância da adesão ao tratamento, bem como sobre os efeitos colaterais potenciais dos fármacos. A obesidade deve ser tratada, e os fármacos que elevam a pressão arterial (descongestionantes simpatomiméticos, anti-inflamatórios não esteroides, contraceptivos orais e alguns fitoterápicos) devem ser eliminados se possível. As consultas de acompanhamento devem ser frequentes o suficiente para convencer o paciente de que o médico considera a doença grave. A cada consulta de acompanhamento, deve-se reforçar a importância do tratamento e estimular o paciente a fazer perguntas a respeito das doses ou dos efeitos colaterais dos medicamentos. Outros fatores que melhoram a adesão ao tratamento consistem em simplificação dos esquemas posológicos e monitoramento da pressão arterial pelo paciente em casa.

TERAPIA AMBULATORIAL DA HIPERTENSÃO

A etapa inicial no tratamento da hipertensão pode não ser farmacológica. Conforme discutido, a restrição de sódio talvez não seja um tratamento efetivo para muitos pacientes com hipertensão leve. A dieta norte-americana média contém cerca de 200 mEq de sódio por dia. No tratamento da hipertensão, o consumo diário de 70 a 100 mEq de sódio é razoável, quantidade que pode ser mantida se os alimentos não forem salgados durante ou após o seu preparo e se a ingestão de alimentos processados que contêm grandes quantidades de sódio for evitada. O consumo de uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos derivados do leite com baixo teor de gordura, com conteúdo reduzido de gordura saturada e total, e o consumo moderado de álcool (sem ultrapassar duas doses por dia) também reduzem a pressão arterial.

Constatou-se que a redução de peso, mesmo sem restrição de sódio, normaliza a pressão arterial em até 75% dos pacientes acima do peso normal com hipertensão leve a moderada. Em alguns estudos, mas nem em todos eles, verificou-se que a prática regular de exercício físico reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos.

Para o tratamento farmacológico da hipertensão leve, a pressão arterial pode ser normalizada em muitos pacientes com um único fármaco. Entretanto, a maioria dos pacientes com hipertensão necessita de dois ou mais medicamentos hipertensivos (ver Quadro: Hipertensão resistente e polifarmácia). Foi constatado que os diuréticos tiazídicos, os β-bloqueadores, os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores de angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem as complicações da hipertensão e podem ser usados como terapia farmacológica inicial. Tem havido preocupação quanto à possibilidade de que os diuréticos, ao afetarem adversamente o perfil dos lipídeos séricos ou ao comprometerem a tolerância à glicose, contribuam para o risco de coronariopatia, anulando, assim, o benefício da redução da pressão arterial. Entretanto, um recente estudo clínico de grande porte, comparando diferentes classes de agentes anti-hipertensivos na terapia inicial, constatou que a clortalidona (um diurético tiazídico) foi tão efetiva quanto outros agentes na redução da morte por coronariopatia e infarto do miocárdio não fatal, sendo superior ao anlodipino na prevenção da insuficiência cardíaca e também ao lisinopril na prevenção do acidente vascular encefálico.

A presença de doença concomitante deve influenciar a escolha dos fármacos anti-hipertensivos, pois é possível tratar duas doenças com o uso de um único fármaco. Por exemplo, os fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina são particularmente úteis para pacientes portadores de diabetes ou que apresentam doença renal crônica com proteinúria. Os β-bloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio mostram-se úteis em pacientes que também apresentam angina; os diuréticos, os inibidores da ECA, os bloqueadores do receptor de angiotensina, os β-bloqueadores ou a hidralazina combinada com nitratos, em pacientes que também apresentam insuficiência cardíaca; os α_1-bloqueadores, em homens com hiperplasia prostática benigna. A raça também pode afetar a escolha dos fármacos: os negros respondem melhor aos diuréticos e aos bloqueadores dos canais de cálcio do que aos β-bloqueadores e inibidores da ECA. Os chineses são mais sensíveis aos efeitos dos β-bloqueadores e podem exigir doses mais baixas.

Quando um único fármaco não consegue controlar adequadamente a pressão arterial, fármacos com diferentes locais de ação são associados para reduzir efetivamente a pressão arterial e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos tóxicos ("cuidados por etapas"). Se não for utilizado de início, um diurético muitas vezes passa a ser o segundo fármaco escolhido. Se houver necessidade de três fármacos, a associação de um diurético, um agente simpaticoplégico ou um inibidor da ECA e um vasodilatador direto (p. ex., hidralazina ou bloqueador dos canais de cálcio) é com frequência efetiva. Nos EUA, dispõe-se de associações de fármacos em doses fixas contendo um β-bloqueador, um inibidor da ECA ou um bloqueador dos receptores de angiotensina mais um tiazídico, e um bloqueador dos canais de cálcio mais um inibidor da ECA. As associações em doses fixas têm o inconveniente de não possibilitar a titulação das doses de cada fármaco, porém apresentam a vantagem de um menor número de comprimidos a tomar, melhorando potencialmente a adesão do paciente ao tratamento.

A avaliação da pressão arterial durante as consultas deve incluir a medida da pressão em decúbito, na posição sentada e na posição ortostática. Deve-se procurar normalizar a pressão arterial na postura ou no nível de atividades habituais para o paciente. O estudo *Hypertension Optimal Treatment* sugere que o alvo final ideal da pressão arterial deve ser de 138/83 mmHg. A redução da pressão arterial abaixo desse nível não produz nenhum benefício adicional. Entretanto, nos pacientes diabéticos, existe uma redução contínua das taxas de eventos com pressões arteriais progressivamente mais baixas. A hipertensão

sistólica (> 140 mmHg na presença de pressão arterial diastólica normal) constitui um forte fator de risco cardiovascular em indivíduos com mais de 50 anos de idade e deve ser tratada.

Além da não adesão à medicação, as causas de ausência de resposta à terapia farmacológica incluem aporte excessivo de sódio e terapia diurética inadequada com volume sanguíneo excessivo e fármacos e substâncias, como antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não esteroides, simpatomiméticos de venda livre, uso abusivo de estimulantes (anfetamina ou cocaína) ou doses excessivas de cafeína e de contraceptivos orais, que podem interferir nas ações de alguns fármacos anti-hipertensivos ou elevar diretamente a pressão arterial.

TRATAMENTO DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Apesar do grande número de pacientes com hipertensão crônica, as emergências hipertensivas são relativamente raras; entretanto, a elevação pronunciada ou súbita da pressão arterial pode constituir uma séria ameaça à vida, e indica-se o seu controle imediato. Com mais frequência ocorrem emergências hipertensivas em pacientes cuja hipertensão é grave e inadequadamente controlada, bem como naqueles que interrompem subitamente o uso da medicação anti-hipertensiva.

Apresentação clínica e fisiopatologia

As emergências hipertensivas incluem hipertensão associada à lesão vascular (denominada hipertensão maligna) e hipertensão associada a complicações hemodinâmicas, como insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico ou aneurisma aórtico dissecante. O processo patológico subjacente na hipertensão maligna consiste em arteriopatia progressiva, com inflamação e necrose das arteríolas. Ocorrem lesões vasculares no rim, que libera renina. Por sua vez, a renina estimula a produção de angiotensina e aldosterona, o que aumenta ainda mais a pressão arterial.

A encefalopatia hipertensiva constitui uma manifestação clássica da hipertensão maligna. Suas manifestações clínicas consistem em cefaleia intensa, confusão mental e apreensão. É comum a ocorrência de visão turva, náuseas, vômitos e déficits neurológicos focais. Se não for tratada, a síndrome pode evoluir no decorrer de um período de 12 a 48 horas, com convulsões, torpor, coma e até mesmo morte.

Tratamento das emergências hipertensivas

O tratamento geral das emergências hipertensivas exige a monitoração do paciente em uma unidade de terapia intensiva, com registro contínuo da pressão arterial. O balanço hídrico precisa ser cuidadosamente monitorado, e o peso corporal, medido diariamente como um indicador do volume de líquido corporal total durante a terapia.

São utilizadas medicações anti-hipertensivas parenterais para baixar rapidamente a pressão arterial (em algumas horas); tão logo se obtenha um controle razoável da pressão arterial, deve-se passar para a terapia anti-hipertensiva oral, visto que isso possibilita um tratamento a longo prazo mais uniforme da hipertensão. Nas primeiras horas ou dias, o objetivo do tratamento não consiste em normalização completa da pressão arterial, visto que a hipertensão crônica está associada a alterações autorreguladoras no fluxo sanguíneo cerebral. Por conseguinte, a rápida normalização da pressão arterial pode levar à hipoperfusão e lesão cerebrais. Com efeito, a pressão arterial deve ser reduzida em cerca de 25%, mantendo-se a pressão diastólica não inferior a 100 ou 110 mmHg. Subsequentemente, a pressão arterial pode ser reduzida para níveis normais, utilizando-se medicações orais durante várias semanas. O fármaco mais comumente empregado no tratamento das emergências hipertensivas é o vasodilatador nitroprusseto de sódio. Outros fármacos parenterais que podem ser efetivos incluem fenoldopam, nitroglicerina, labetalol, bloqueadores dos canais de cálcio, diazóxido e hidralazina. Com frequência, utiliza-se o esmolol para tratamento da hipertensão intra e pós-operatória. São administrados diuréticos, como a furosemida, para impedir a expansão do volume que ocorre durante a administração de vasodilatadores potentes.

RESUMO Fármacos usados na hipertensão

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidade, interações
DIURÉTICOS				
• Tiazídicos: Hidroclorotiazida	Bloqueiam o transportador de Na/Cl no túbulo contornado distal renal	Reduzem o volume sanguíneo e exercem efeitos vasculares pouco elucidados	Hipertensão, insuficiência cardíaca leve	
• Diuréticos de alça: Furosemida	Bloqueiam o transportador de Na/K/2Cl na alça de Henle renal	Semelhantes aos tiazídicos • Maior eficácia	Hipertensão grave, insuficiência cardíaca	Ver Capítulo 15
• Espironolactona • Eplerenona	Bloqueiam o receptor de aldosterona no túbulo coletor renal	Aumentam a excreção de Na e diminuem a de K • Redução na mortalidade da insuficiência cardíaca por mecanismo pouco compreendido	Aldosteronismo, insuficiência cardíaca, hipertensão	
SIMPATICOPLÉGICOS, DE AÇÃO CENTRAL				
• Cloridina, metildopa	Ativam os receptores α_2-adrenérgicos	Reduzem a descarga simpática central • Reduzem a liberação de norepinefrina das terminações nervosas noradrenérgicas	Hipertensão • A clonidina também é usada na abstinência de drogas de uso abusivo	Orais • Clonidina também apresentada em adesivo • *Toxicidade*: sedação • Metildopa, anemia hemolítica

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidade, interações
BLOQUEADORES DAS TERMINAÇÕES NERVOSAS SIMPÁTICAS				
• Reserpina	Bloqueiam o transportador vesicular de aminas nos nervos noradrenérgicos e provocam a depleção das reservas de transmissores	Reduzem todos os efeitos simpáticos, particularmente cardiovasculares e reduzem a pressão arterial	Hipertensão, porém raramente usada	Orais • Duração longa (dias) • *Toxicidade*: Reserpina: depressão psiquiátrica, distúrbios gastrintestinais
• Guanetidina	Interferem na liberação de aminas e substituem a norepinefrina nas vesículas	Iguais aos da reserpina	Iguais aos da reserpina	Guanetidina: hipotensão ortostática grave • disfunção sexual
α-BLOQUEADORES				
• Prazosina • Terazosina • Doxazosina	Bloqueiam seletivamente os receptores α_1-adrenérgicos	Impedem a vasoconstrição simpática • Reduzem o tônus do músculo liso simpático	Hipertensão • Hiperplasia prostática benigna	Orais • *Toxicidade*: hipotensão ortostática
β-BLOQUEADORES				
• Metoprolol, outros • Carvedilol	Bloqueiam os receptores β_1; o carvedilol também bloqueia os receptores α	Impedem a estimulação cardíaca simpática • Reduzem a secreção de renina	Hipertensão • Insuficiência cardíaca	Ver Capítulo 10
• *Propranolol: protótipo de β-bloqueador não seletivo* • *Atenolol: bloqueador β_1-seletivo amplamente usado*				
VASODILATADORES				
• Verapamil • Diltiazem	Bloqueio não seletivo dos canais de cálcio do tipo L	Reduzem a frequência cardíaca e o débito cardíaco • Diminuem a resistência vascular	Hipertensão, Angina, arritmias	Ver Capítulo 12
• Nifedipino, anlodipino, outras di-hidropiridinas	Bloqueiam os canais de cálcio vasculares > canais de cálcio cardíaco	Reduzem a frequência vascular	Hipertensão, Angina	Ver Capítulo 12
• Hidralazina	Provocam a liberação de óxido nítrico	Vasodilatação • Reduzem a frequência vascular • Arteríolas mais sensíveis do que veias • Taquicardia reflexa	Hipertensão • O minoxidil também é usado no tratamento da queda de cabelos	Oral • *Toxicidade*: Angina, taquicardia • Hidralazina: síndrome semelhante ao lúpus
• Minoxidil	O metabólito abre os canais de K no músculo liso vascular			Minoxidil: hipertricose
AGENTES PARENTERAIS				
• Nitroprusseto • Fenoldopam • Diazóxido • Labetalol	Liberam óxido nítrico Ativam os receptores D_1 Abrem os canais de K^+ α, β-bloqueador	Vasodilatação pronunciada	Emergências hipertensivas	Parenterais • Curta duração • *Toxicidade*: Hipotensão excessiva, choque
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)				
• Captopril, muitos outros	Inibem a enzima conversora de angiotensina	Reduzem os níveis de angiotensina II • Diminuem a vasoconstrição e a secreção de aldosterona • Aumentam a bradicinina	Hipertensão • Insuficiência cardíaca, diabetes	Orais • *Toxicidade*: Tosse, angiodema • Hipopotassemia • Comprometimento renal • Teratogênicos
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)				
• Losartano, muitos outros	Bloqueiam os receptores de angiotensina AT_1	Iguais aos dos inibidores da ECA, porém sem aumento da bradicinina	Hipertensão • Insuficiência cardíaca	Orais • *Toxicidade*: Igual à dos inibidores da ECA, porém com menos tosse
INIBIDOR DA RENINA				
• Alisquireno	Inibem a atividade enzimática da renina	Reduzem a angiotensina I e II e a aldosterona	Hipertensão	Oral • *Toxicidade*: Hiperpotassemia, comprometimento renal • Teratógeno potencial

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

Acebutolol
Oral: cápsulas de 200, 400 mg

Atenolol
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg
Parenteral: 0,5 mg/mL para injeção

Betaxolol
Oral: comprimidos de 10, 20 mg

Bisoprolol
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Carteolol
Oral: comprimidos de 2,5, 5 mg

Carvedilol
Oral: comprimidos de 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg; cápsulas de liberação prolongada de 10, 20, 40, 80 mg

Esmolol
Parenteral: 10, 250 mg/mL para injeção

Labetalol
Oral: comprimidos de 100, 200, 300 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Metoprolol
Oral: comprimidos de 50, 100 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 25, 50, 100, 200 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Nadolol
Oral: comprimidos de 20, 40, 80, 120, 160 mg

Nebivolol
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10 mg

Pembutolol
Oral: comprimidos de 20 mg

Pindolol
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Propranolol
Oral: comprimidos de 10, 20, 40, 60, 80, 90 mg; solução oral de 4,8 mg/mL; solução de 80 mg/mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 60, 80, 120, 160 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Timolol
Oral: comprimidos de 5, 10, 20 mg

FÁRMACOS SIMPATICOPLÉGICOS DE AÇÃO CENTRAL

Clonidina
Oral: comprimidos de 0,1, 0,2, 0,3 mg
Transdérmica: adesivos que liberam 0,1, 0,2, 0,3 mg/24h

Guanabenzo
Oral: comprimidos de 4, 8 mg

Guanfacina
Oral: comprimidos de 1, 2 mg

Metildopa
Oral: comprimidos de 250, 500 mg
Parenteral (cloridrato de metildopa): 50 mg/mL para injeção

BLOQUEADORES DAS TERMINAÇÕES NERVOSAS SIMPÁTICAS PÓS-GANGLIONARES

Guanadrel
Oral: comprimidos de 10, 25 mg

Guanetidina
Oral: comprimidos de 10, 25 mg

Reserpina
Oral: comprimidos de 0,1, 0,25 mg

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1-SELETIVOS

Doxazosina
Oral: comprimidos de 1, 2, 4, 8 mg

Prazosina
Oral: cápsulas de 1, 2, 5 mg

Terazosina
Oral: cápsulas e comprimidos de 1, 2, 5, 10 mg

AGENTES BLOQUEADORES GANGLIONARES

Mecamilamina
Oral: comprimidos de 2,5 mg

VASODILATADORES USADOS NA HIPERTENSÃO

Diazóxido
Parenteral: ampola de 15 mg/mL
Oral: cápsulas de 50 mg; suspensão oral de 50 mg/mL (para insulinoma)

Fenoldopam
Parenteral: 10 mg/mL para infusão IV

Hidralazina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50, 100 mg
Parenteral: 20 mg/mL para injeção

Minoxidil
Oral: comprimidos de 2,5, 10 mg
Tópico (genérico, Rogaine): loção a 2%

Nitroprusseto
Parenteral: 50 mg/frasco

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Anlodipino
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10 mg

Clevidipino
Parenteral: emulsão de 0,5 mg/mL para injeção

Diltiazem
Oral: comprimidos de 30, 60, 90, 120 mg (sem indicação na bula para hipertensão — uso não oficial)
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 60, 90, 120, 180, 240, 360, 420 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Felodipino
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 2,5, 5, 10 mg

Isradipino
Oral: cápsulas de 2,5, 5 mg; comprimidos de liberação controlada de 5, 10 mg

Nicardipino
Oral: cápsulas de 20, 30 mg
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 30, 45, 60 mg
Parenteral: 0,1, 2,5 mL para injeção

Nifedipino
Oral: cápsulas de 10, 20 mg (uso na hipertensão sem indicação na bula)
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 30, 60, 90 mg

Nisoldipino
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 8,5, 17, 25,5, 34 mg

Verapamil
Oral: comprimidos de 40, 80, 120 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 120, 180, 240 mg; cápsulas 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 mg
Parenteral: 2,5 mg/mL para injeção

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Benazepril
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40 mg

Captopril
Oral: comprimidos de 12,5, 25, 50, 100 mg

Enalapril
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 20, 20 mg
Parenteral (enaprilate): 1,25 mg/mL para injeção

Fosinopril
Oral: comprimidos de 10, 20, 40 mg

Lisinopril
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10, 20, 40 mg

Moexipril
Oral: comprimidos de 7,5, 15 mg

Perindopril
Oral: comprimidos de 2, 4, 8 mg

Quinapril
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40 mg

Ramipril
Oral: comprimidos de 1,25, 2,5, 5, 10 mg

Trandolapril
Oral: comprimidos de 1, 2, 4 mg

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Azilsartano
Oral: comprimidos de 40, 80 mg

Candesartano
Oral: comprimidos de 4, 8, 16, 32 mg

Eprosartano
Oral: comprimidos de 600 mg

Irbesartano
Oral: comprimidos de 75, 150, 300 mg

Losartano
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

Olmesartano
Oral: comprimidos de 5, 20, 80 mg

Telmisartano
Oral: comprimidos de 20, 40, 80 mg

Valsartano
Oral: comprimidos de 40, 80, 160, 320 mg

INIBIDOR DA RENINA

Alisquireno
Oral: comprimidos de 150, 300 mg

REFERÊNCIAS

ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes of high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. JAMA 2002;288:2981.

Appel LJ et al.: The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: A call to action from the American Heart Association. Circulation 2011;123:1138.

Appel LJ et al.: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;363:918.

Appel LJ et al.: Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003;289:2083.

Aronow WS et al.: ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011; 123:2434.

Aronson S et al.: The ECLIPSE trials: Comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension in cardiac surgery patients. Anesth Alang 2008;107:1110.

August P: Initial treatment of hypertension. N Engl J Med 2003; 348:610.

Bangalore S et al.: Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: Insights from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:1062.

Calhoun DA et al.: Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510.

Chobanian AV et al.: The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560.

Egan BM et al.: US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA 2010;303:2043.

Esler MD et al.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1903.

Garg J, Messerli AW, Bakris GL: Evaluation and treatment of patients with systemic hypertension. Circulation 2002;105:2458.

Hajjar I et al.: Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: The Cardiovascular Health Study. Circulation 2011;123:858.

Heran BS et al.: Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD003823.

Jamerson K et al.: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417.

Khan NA et al.: The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2—therapy. Can J Cardiol 2008;24:465.
Krum H et al.: Device-based antihypertensive therapy: Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. Circulation 2011;123:209.
Mark PE, Varon J: Hypertensive crisis. Challenges and management. Chest 2007;131:1949.
Mauer M et al.: Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40.
Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006;355:385.
Psaty BM et al.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534.
Ram CV: Angiotensin receptor blockers: Current status and future prospects. Am J Med 2008;121:656.
Sacks FM, Campos H: Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med 2010;362:2102.
Thompson AM et al.: Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: A meta-analysis. JAMA 2011;305:913.
Verdecchia P et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005;46:386.
Vermes E et al.: Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 2003;107:1291.
Wang TJ, Ramachandran SV: Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. Circulation 2005;112:1651.
Wing LMH et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348:583

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente tem hipertensão de estágio 1 de acordo com a classificação do JNC (ver Tabela 11-1). A primeira questão é determinar o grau de urgência do tratamento da hipertensão. Os fatores de risco cardiovasculares desse paciente incluem história familiar de coronariopatia precoce e níveis elevados de colesterol. Evidências de impacto nos órgãos-alvo incluem o aumento do ventrículo esquerdo no ECG. A forte história familiar sugere que esse paciente tem hipertensão essencial. Entretanto, o paciente deve ser submetido aos testes de triagem habituais, incluindo função renal, função da tireoide e níveis séricos de eletrólitos. Deve-se considerar também a necessidade de ecocardiograma para determinar se o paciente apresenta hipertrofia ventricular esquerda secundária a cardiopatia valvar ou outra doença cardíaca estrutural em oposição à hipertensão.

O tratamento inicial desse paciente pode ser comportamental, incluindo modificações dietéticas e exercício aeróbico. Entretanto, a maioria dos pacientes como ele necessita de medicação. Os diuréticos tiazídicos em baixas doses são baratos, têm relativamente poucos efeitos colaterais e mostram-se efetivos em muitos pacientes com hipertensão leve. Outros fármacos de primeira linha incluem inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio. Os β-bloqueadores poderiam ser considerados se o paciente tivesse coronariopatia ou hipertensão lábil. Deve-se prescrever um único agente, devendo-se reavaliar o paciente em um mês. Se houver necessidade de um segundo fármaco, um dos dois medicamentos deve ser um diurético tiazídico. Controlada a pressão arterial, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para reforçar a necessidade de adesão tanto às mudanças no estilo de vida quanto às medicações.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 12

Vasodilatadores e tratamento da angina de peito

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 74 anos de idade apresenta uma história de pressão na região anterior do tórax sempre que caminha mais de um quarteirão. O desconforto torácico é difuso, e ele não consegue localizá-lo; por vezes, o desconforto se irradia para a mandíbula. O desconforto é mais intenso quando o homem caminha após as refeições, porém é aliviado em 5 a 10 minutos de parada. Supondo que um diagnóstico de angina estável aos esforços é correto, quais tratamentos conservadores devem ser implementados para reduzir a dor aguda de uma crise e para evitar futuras crises?

A cardiopatia isquêmica é uma das doenças cardiovasculares mais comuns nos países desenvolvidos, sendo a angina de peito a condição mais comum a envolver isquemia tecidual, na qual são utilizados medicamentos vasodilatadores. O nome *angina de peito* (angina pectoris) denota a dor torácica provocada pelo acúmulo de metabólitos decorrente da isquemia miocárdica. Os nitratos orgânicos, por exemplo, **nitroglicerina**, constituem a base da terapia para o alívio imediato da angina. Também é importante outro grupo de vasodilatadores, os **bloqueadores dos canais de cálcio**, em especial para a profilaxia, e os **β-bloqueadores**, que *não* são vasodilatadores, também se mostram úteis na profilaxia. Vários grupos de medicamentos mais modernos estão sob pesquisa, inclusive os que alteram o metabolismo miocárdico e os inibidores seletivos da frequência cardíaca.

Sem dúvida, a causa mais comum de angina é a obstrução ateromatosa dos grandes vasos coronários (doença da artéria coronária, CAD). O fluxo sanguíneo inadequado na presença da CAD resulta em **angina de esforço**, também conhecida como **angina clássica**. No entanto, o espasmo transitório de porções localizadas desses vasos, o que comumente está associado aos ateromas subjacentes, também pode provocar isquemia miocárdica significativa e dor (**angina vasoespástica** ou **variante**). A angina variante também é denominada angina de **Prinzmetal**.

A etiologia primária da angina de peito é um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio do coração e o oxigênio a ele fornecido por meio dos vasos coronários. Na angina aos esforços, o desequilíbrio ocorre quando a demanda miocárdica de oxigênio aumenta, em especial durante o exercício, e o fluxo sanguíneo coronário não sofre aumento proporcional. Em geral, a isquemia resultante leva à dor. Na realidade, a reserva de fluxo coronário com frequência está prejudicada nestes pacientes por causa da disfunção endotelial, a qual está associada à vasodilatação comprometida. Em consequência, a isquemia pode acontecer em um nível mais baixo de demanda miocárdica de oxigênio. Em alguns indivíduos, a isquemia nem sempre é acompanhada por dor, resultando em isquemia "silenciosa" ou "ambulatorial". Na angina variante, o fornecimento de oxigênio diminui em virtude do vasoespasmo coronário reversível.

Diz-se que a **angina instável**, uma **síndrome coronária aguda**, está presente quando os episódios de angina acontecem em repouso e quando há um aumento na gravidade, frequência e duração da dor torácica com a angina previamente estável. A angina instável é causada por episódios de resistência aumentada da artéria coronária epicárdica ou por pequenos coágulos plaquetários que ocorrem nas proximidades de uma placa aterosclerótica. Na maioria dos casos, a formação de trombos parcialmente oclusivos lábeis no sítio de uma placa fissurada ou ulcerada é o mecanismo de redução no fluxo. A evolução e o prognóstico da angina instável são variáveis, mas este subgrupo da síndrome coronária aguda está associado ao alto risco de infarto do miocárdio e morte, sendo considerado uma emergência médica.

Na teoria, o desequilíbrio entre o aporte de oxigênio e a demanda miocárdica de oxigênio pode ser corrigido ao se **diminuir a demanda de oxigênio** ou por **aumentar o aporte** (por meio do aumento do fluxo coronário). Na angina de esforço, a demanda de oxigênio pode ser reduzida ao se diminuir o trabalho cardíaco ou, de acordo com alguns estudos, ao se desviar o metabolismo miocárdico para substratos que exigem menos oxigênio por unidade de trifosfato de adenosina (ATP) produzida. Na angina variante, por outro lado, o espasmo dos vasos coronários pode ser revertido por nitrato ou vasodilatadores

* O autor agradece ao Dr. Kanu Chatterjee, M.D., FRCP, que foi coautor deste capítulo nas edições anteriores.

que bloqueiam os canais de cálcio. Os medicamentos hipolipemiantes, em especial as "estatinas", tornaram-se extremamente importantes no tratamento a longo prazo da doença aterosclerótica (ver Capítulo 35). Na angina instável, são empreendidas medidas vigorosas para atingir ambos — aumentar o aporte e diminuir a demanda de oxigênio.

FISIOPATOLOGIA DA ANGINA

Determinantes da demanda miocárdica de oxigênio

Os principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio são mostrados na Tabela 12-1. O efeito da pressão arterial é mediado por meio de seu efeito sobre o estresse da parede. Como consequência de sua atividade contínua, as necessidades de oxigênio do coração são relativamente altas, e ele extrai aproximadamente 75% do oxigênio disponível mesmo na ausência de estresse. A demanda miocárdica de oxigênio aumenta quando há um aumento na frequência cardíaca, contratilidade, pressão arterial ou volume ventricular. Essas alterações hemodinâmicas frequentemente acontecem durante o esforço físico e com a descarga simpática, que, com frequência, precipitam a angina nos pacientes com doença obstrutiva da artéria coronária.

Os medicamentos que reduzem o tamanho, a frequência ou a força do coração diminuem a demanda cardíaca de oxigênio. Assim, os vasodilatadores, os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam benefícios previsíveis na angina. Um pequeno componente tardio da corrente de sódio ajuda a manter o platô longo e prolonga a corrente de cálcio dos potenciais de ação miocárdicos. Os medicamentos que bloqueiam esta corrente de sódio tardia podem reduzir, de forma indireta, o influxo de cálcio e, por conseguinte, reduzir a força de contração cardíaca. O coração prefere os ácidos graxos como substrato para a produção de energia. No entanto, a oxidação dos ácidos graxos requer mais oxigênio por unidade de ATP produzida do que a oxidação dos carboidratos. Portanto, os medicamentos que desviam o metabolismo miocárdico no sentido da maior utilização da glicose (inibidores da oxidação de ácidos graxos) têm o potencial, pelo menos teórico, de reduzir a demanda de oxigênio sem alterar a hemodinâmica.

Determinantes do fluxo sanguíneo coronário e do aporte miocárdico de oxigênio

A demanda aumentada de oxigênio no coração normal é satisfeita por meio do aumento do fluxo sanguíneo coronário. O fluxo sanguíneo coronário está diretamente relacionado com a pressão de perfusão (pressão diastólica aórtica) e com a duração da diástole. Como o fluxo coronário cai para valores desprezíveis durante a sístole, a duração da diástole se torna um fator de limitação para a perfusão miocárdica durante a taquicardia. O fluxo sanguíneo coronário é inversamente proporcional à resistência vascular coronária. A resistência é determinada principalmente por fatores intrínsecos — incluindo os produtos metabólicos e a atividade autônoma — e por diversos agentes farmacológicos. Demonstrou-se que a lesão do endotélio dos vasos coronários altera sua capacidade de se dilatar e de aumentar a resistência vascular coronariana.

TABELA 12-1 Determinantes do consumo miocárdico de oxigênio

Estresse da parede
Pressão intraventricular
Raio do ventrículo (volume)
Espessura da parede
Frequência cardíaca
Contratilidade

Determinantes do tônus vascular

Os tônus venoso e arteriolar periféricos (tensão da musculatura lisa) desempenham, ambos, um papel na determinação do estresse da parede miocárdica (Tabela 12-1). O tônus arteriolar controla diretamente a resistência vascular periférica e, dessa maneira, a pressão arterial. Na sístole, a pressão intraventricular deve superar a pressão aórtica para ejetar o sangue; assim, a pressão arterial determina a tensão de parede *sistólica* de maneira importante. O tônus venoso determina a capacidade da circulação venosa e controla a quantidade de sangue sequestrada no sistema venoso *versus* a quantidade devolvida para o coração. Assim, o tônus venoso determina a tensão de parede *diastólica*.

A regulação da contração e do relaxamento da musculatura lisa é demonstrada de modo esquemático na Figura 12-1. Os mecanismos de ação dos principais tipos de vasodilatadores são listados na Tabela 11-2. Conforme demonstrado nas Figuras 12-1 e 12-2, os fármacos podem relaxar o músculo liso vascular de diversas maneiras:

1. **Aumentando o GMPc:** Conforme indicado nas Figuras 12-1 e 12-2, o GMPc facilita a desfosforilação das cadeias leves da miosina, impedindo a interação da miosina com a actina. O **óxido nítrico** é um ativador efetivo da guanililciclase solúvel e age principalmente por este mecanismo. Os doadores moleculares importantes de óxido nítrico incluem o **nitroprusseto** (ver Capítulos 11 e 19) e os **nitratos** orgânicos utilizados na angina.
2. **Diminuindo o Ca^{2+} intracelular:** De maneira previsível, os **bloqueadores dos canais de cálcio** provocam vasodilatação porque reduzem o Ca^{2+} intracelular, um importante modulador da ativação da cinase da cadeia leve de miosina (Figura 12-1). Os **β-bloqueadores** e os **bloqueadores dos canais de cálcio** também reduzem o influxo de Ca^{2+} nas fibras musculares cardíacas, reduzindo, assim, a frequência, a contratilidade e a demanda de oxigênio na maioria das circunstâncias.
3. **Estabilizando ou impedindo a despolarização da membrana da célula muscular lisa vascular:** O potencial de membrana das células excitáveis é estabilizado próximo ao potencial de repouso ao aumentar a permeabilidade do potássio. Os abridores do canal de potássio, como o sulfato de minoxidil (ver Capítulo 11), aumentam a permeabilidade dos canais de K^+, provavelmente canais de K^+ dependentes de ATP. Alguns agentes mais modernos sob investigação para uso na angina (p. ex., **nicorandil**) podem agir, em parte, por meio deste mecanismo.
4. **Aumentando AMPc nas células da musculatura lisa vascular:** Conforme demonstrado na Figura 12-1, um

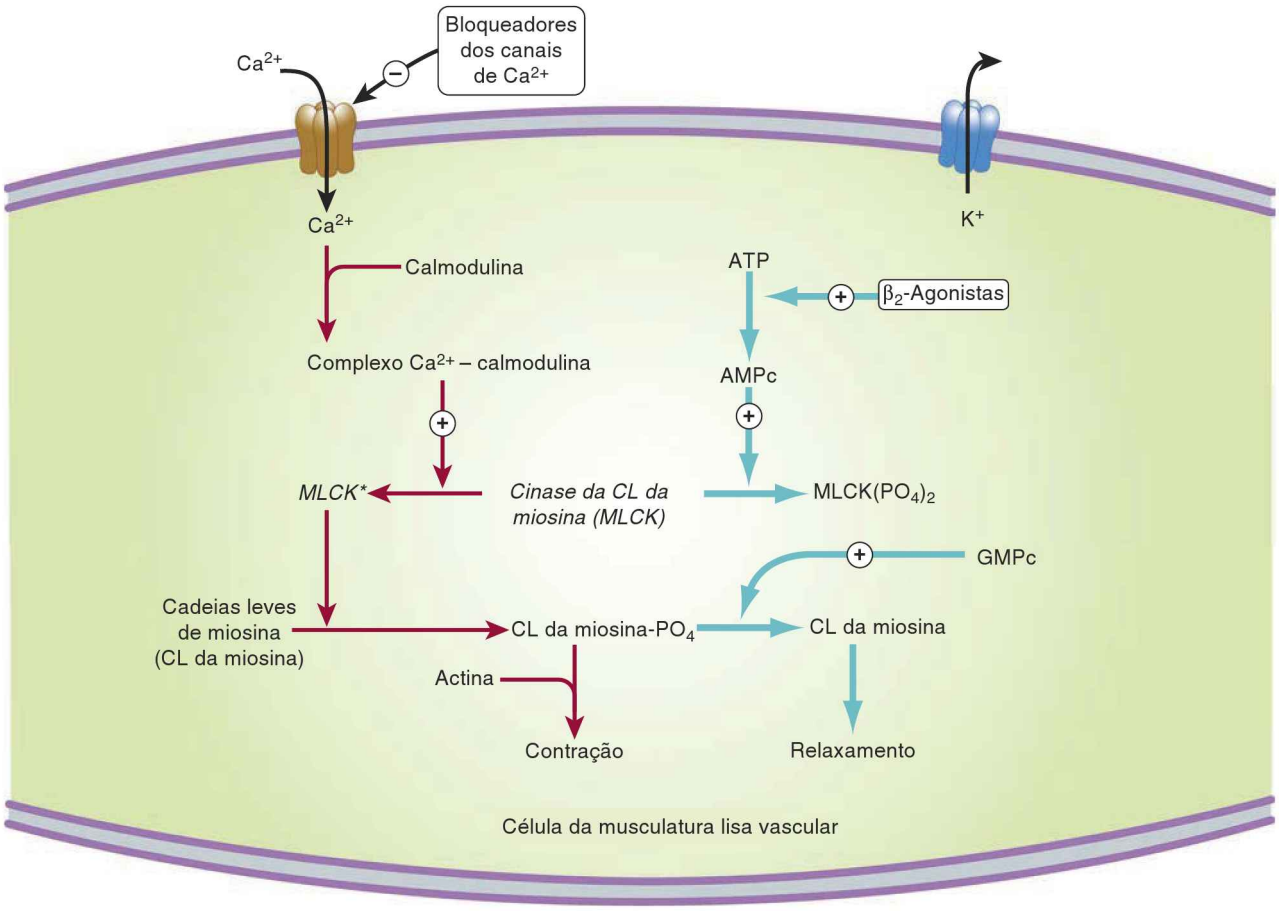


FIGURA 12-1 Controle da contração do músculo liso e sítio de ação dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio. A contração é ativada (setas vermelhas) pelo influxo de cálcio (o qual pode ser bloqueado por bloqueadores dos canais de cálcio) através dos canais de cálcio transmembrana. O cálcio combina-se com a calmodulina para formar um complexo que converte a enzima cinase das cadeias leves de miosina em sua forma ativa (*MLCK**). Esta última fosforila as cadeias leves da miosina, iniciando, assim, a interação da miosina com a actina. Outras proteínas, calponina e caldesmona (não mostradas), inibem a atividade da ATPase da miosina durante o relaxamento do músculo liso. A interação com o complexo Ca^{2+}-calmodulina reduz sua interação com a miosina durante o ciclo de contração. Os β_2-agonistas (e outras substâncias que aumentam o AMPc) podem provocar o relaxamento no músculo liso (setas azuis) ao acelerarem a inativação da MLCK e ao facilitarem a expulsão do cálcio a partir da célula (não mostrado). O GMPc facilita o relaxamento por meio do mecanismo mostrado na Figura 12-2.

aumento no AMPc aumenta a velocidade de inativação da cinase da cadeia leve da miosina, a enzima responsável por deflagrar a interação da actina com a miosina nestas células. Parece ser o fármaco da vasodilatação provocada por β_2-agonistas, medicamentos que *não* são empregados na angina (porque provocam estimulação cardíaca excessiva), e pelo fenoldopam, um D_1-agonista utilizado nas emergências hipertensivas.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ANGINA

Ação do fármaco na angina

Os três grupos de fármacos tradicionalmente utilizados na angina (nitratos orgânicos, bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores) *diminuem a demanda miocárdica de oxigênio* ao diminuírem os determinantes da demanda de oxigênio (frequência cardíaca, volume ventricular, pressão arterial e contratilidade). Em alguns pacientes, os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio podem provocar uma redistribuição do fluxo coronário e *aumentar o aporte de oxigênio* para o tecido isquêmico. Na angina variante, os dois grupos de fármacos também aumentam a demanda miocárdica de oxigênio ao reverterem o espasmo da artéria coronária. Os fármacos mais modernos, representados pela ranolazina e ivabradina, são discutidos mais adiante.

NITRATOS E NITRITOS

Bioquímica

Estes agentes são ésteres simples dos ácidos nítrico e nitroso de polialcoóis. A **nitroglicerina** pode ser considerada o protótipo do grupo. Embora a nitroglicerina seja usada na fabricação da dinamite, as formulações sistêmicas empregadas na medicina não são explosivas. A forma de comprimido sublingual convencional da nitroglicerina pode perder a potência quando armazenada,

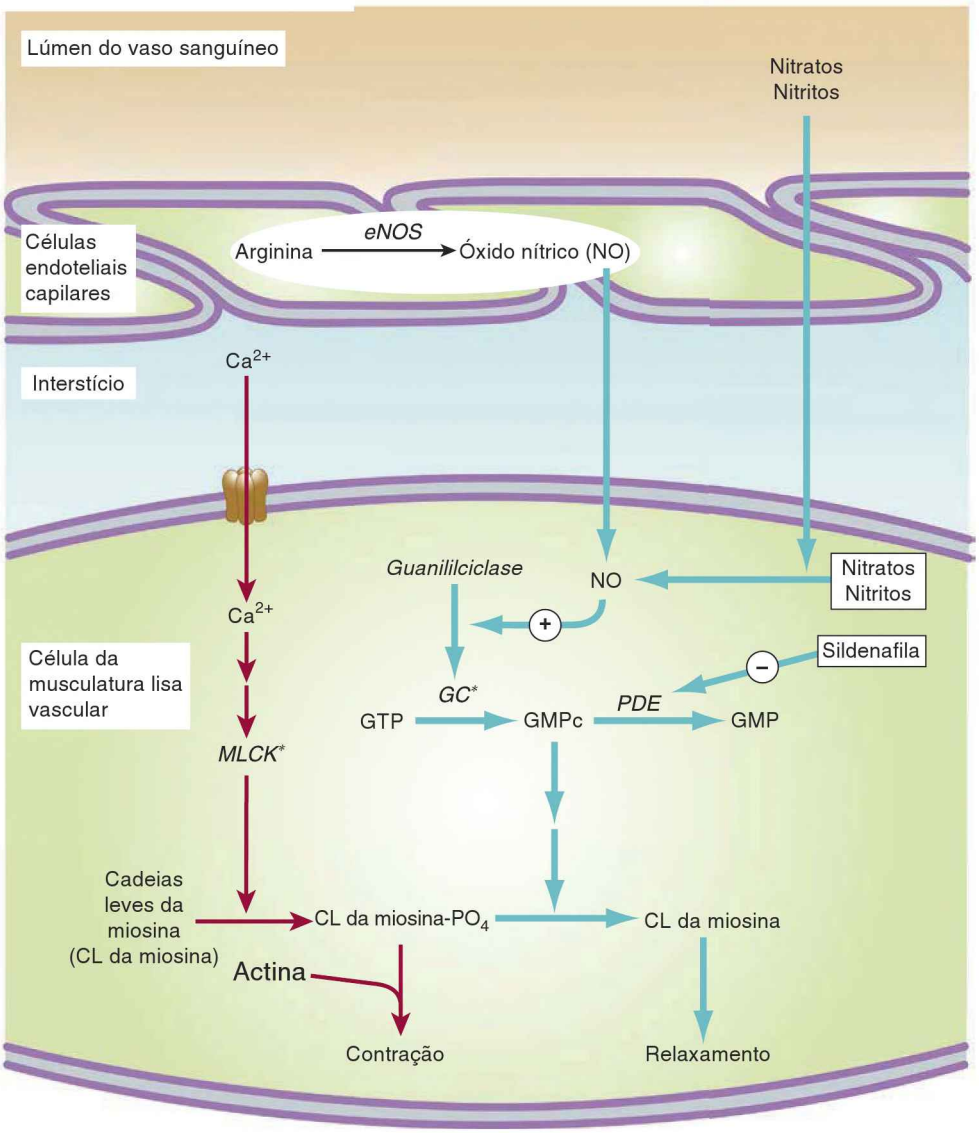
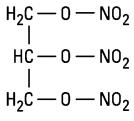


FIGURA 12-2 Mecanismo de ação de nitratos, nitritos e outras substâncias que aumentam a concentração de óxido nítrico (NO) nas células da musculatura lisa vascular. As etapas que conduzem ao relaxamento são mostradas com setas azuis. MLCK*, cinase da cadeia leve da miosina ativada (ver Figura 12-1). GC*, guanililciclase ativada; PDE, fosfodiesterase; eNOS, óxido nítrico sintetase endotelial.

em consequência da volatilização e adsorção às superfícies plásticas. Portanto, ela deve ser mantida em recipientes de vidro firmemente fechados. A nitroglicerina não é sensível à luz.

Todos os agentes ativos do ponto de vista terapêutico no grupo dos nitratos parecem possuir mecanismos de ação idênticos e toxicidades similares. Por conseguinte, os fatores farmacocinéticos governam a escolha do agente e a modalidade de terapia quando se empregam os nitratos.



Nitroglicerina (trinitrato de glicerila)

Farmacocinética

O fígado contém uma redutase de nitrato orgânico de alta capacidade, a qual remove os grupamentos nitrato por etapas, a partir da molécula original, e inativa, por fim, o fármaco. Por conseguinte, a biodisponibilidade oral dos nitratos orgânicos tradicionais (p. ex., nitroglicerina e **dinitrato de isossorbida**) é baixa (geralmente menor que 10 a 20%). Por esse motivo, a via sublingual, a qual evita o efeito de primeira passagem, é preferida para se conseguir um nível sanguíneo terapêutico com rapidez. A nitroglicerina e o dinitrato de isossorbida são igualmente absorvidos de forma eficiente por esta via e atingem os níveis sanguíneos terapêuticos em alguns minutos. No entanto, a dose total administrada por essa via deve ser limitada para evitar o efeito excessivo; por conseguinte, a duração total do efeito é breve (15 a 30 minutos). Quando se faz necessária a duração de ação mais prolongada, podem ser fornecidas preparações orais que contenham uma quantidade de fármaco suficiente para resultar em níveis sanguíneos sistêmicos sustentados do fármaco original mais os metabólitos ativos. As outras vias de administração disponíveis de nitroglicerina incluem a absorção transdérmica e a bucal a partir de preparações de liberação lenta (descritas adiante).

O **nitrito de amila** e os nitritos correlatos são líquidos altamente voláteis. O nitrito de amila está disponível em ampolas de vidro frágil, embaladas em uma cobertura de tecido protetor. A ampola pode ser quebrada com os dedos, resultando em liberação rápida de vapores inaláveis por meio do revestimento de tecido. A via inalatória propicia a absorção muito rápida e, como a via sublingual, evita o efeito de primeira passagem hepático. Por causa do odor desagradável e da curta duração de ação, o nitrito de amila é, atualmente, obsoleto no tratamento da angina.

Uma vez absorvido, os compostos de nitrato inalterados possuem meias-vidas de apenas 2 a 8 minutos. Os metabólitos parcialmente desnitratados possuem meias-vidas muito mais longas (até 3 horas). Entre os metabólitos da nitroglicerina (duas dinitroglicerinas e duas formas mononitro), o derivado 1,2-dinitro possui eficácia vasodilatadora significativa e provavelmente propicia a maior parte do efeito terapêutico da nitroglicerina administrada por via oral. O metabólito 5-mononitrato do dinitrato de isossorbida é um ativo metabólito do fármaco anterior e está disponível para uso oral como **mononitrato de isossorbida**. Ele tem uma biodisponibilidade de 100%.

A excreção, principalmente na forma de derivados glicuronídeos dos metabolitos denitratados, se faz, em grande parte, pelos rins.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação no músculo liso

Depois de mais de um século de estudo, o mecanismo de ação da nitroglicerina ainda não é totalmente compreendido. Há consenso de que o fármaco deve ser bioativado com a liberação de óxido nítrico. Diferente do nitroprusseto e de alguns outros doadores diretos de óxido nítrico, a ativação da nitroglicerina requer a ação enzimática. A nitroglicerina pode ser desnitratada pela glutationa *S*-transferase no músculo liso e em outras células. Uma enzima mitocondrial, a aldeído desidrogenase isoforma 2 (ALDH2), e possivelmente a isoforma 3, ALDH3, também é capaz de ativar a nitroglicerina e liberar óxido nítrico. A seletividade diferencial da glutationa *S*-transferase e da ALDH2 para diferentes nitratos orgânicos sugere que a ALDH2 pode ser a enzima mais importante para a bioativação da nitroglicerina. O íon de nitrito livre é liberado e então convertido em **óxido nítrico** (ver Capítulo 19). O óxido nítrico (provavelmente em complexo com a cisteína) combina-se com o grupamento heme da guanililciclase solúvel, ativando aquela enzima e provocando um aumento no GMPc. Conforme demonstrado na Figura 12-2, a formação de GMPc representa uma primeira etapa no sentido do relaxamento do músculo liso. Também podem estar envolvidas a produção de prostaglandina E ou prostaciclina (PGI_2) e a hiperpolarização da membrana. Não há evidência de que os receptores autônomos estejam envolvidos na resposta primária ao nitrato. No entanto, são comuns as respostas *reflexas* autônomas, evocadas quando se administram doses hipotensoras.

Conforme descrito no texto a seguir, a tolerância constitui uma importante consideração na utilização dos nitratos. Embora talvez seja causada em parte por uma diminuição nos grupamentos sulfidrila teciduais, como, por exemplo, na cisteína, a tolerância pode ser apenas parcialmente evitada ou revertida com um agente regenerador da sulfidrila. A produção aumentada de radicais de oxigênio livres durante a terapia com nitrato pode ser outro importante mecanismo de tolerância. Recentes evidências sugerem que a disponibilidade diminuída de peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, um potente vasodilatador) também está relacionada com a tolerância ao nitrato.

O nicorandil e vários outros agentes antianginosos sob pesquisa parecem combinar a atividade da liberação de óxido nítrico com a ação de abertura do canal de potássio, propiciando assim um mecanismo adicional para gerar a vasodilatação. Não se relatou abertura dos canais de potássio pela nitroglicerina.

B. Efeitos nos sistemas orgânicos

A nitroglicerina relaxa todos os tipos de músculo liso, independentemente da etiologia do tônus muscular preexistente (Figura 12-3). Praticamente não há efeito direto sobre o músculo cardíaco ou esquelético.

***1. Músculo liso vascular* —** Todos os segmentos do sistema vascular, desde as grandes artérias até as grandes veias, relaxam em resposta à nitroglicerina. A maior parte das evidências sugere um gradiente de resposta, com as veias respondendo nas concentrações menores e as artérias em concentrações ligeiramente mais elevadas. As artérias coronárias epicárdicas são sensíveis, porém os ateromas concêntricos podem impedir a dilatação significativa. Por outro lado, as lesões excêntricas permitem um aumento no fluxo quando os nitratos relaxam o músculo liso no lado longe da lesão. As arteríolas e os esfíncteres pré-capilares são dilatados de forma mínima, em parte por causa das respostas reflexas e em parte porque vasos diferentes variam em sua capacidade de liberar óxido nítrico a partir do fármaco.

Um resultado direto primário de uma dose efetiva de nitroglicerina é o relaxamento acentuado das veias com capacitância venosa aumentada e pré-carga ventricular diminuída. As pressões vasculares pulmonares e o tamanho cardíaco são significativamente reduzidos. Na ausência de insuficiência cardíaca, o débito cardíaco é reduzido. Como a capacitância venosa se mostra aumentada, a hipotensão ortostática pode ser acentuada e pode resultar em síncope. A dilatação das grandes artérias coronárias epicárdicas pode melhorar o aporte de oxigênio na presença de ateromas excêntricos. As pulsações da artéria temporal e uma cefaleia pulsátil associados às pulsações da artéria meníngea são efeitos comuns da nitroglicerina e do nitrito de amila. Na insuficiência cardíaca, a pré-carga está, com frequência, anormalmente elevada; os nitratos e outros vasodilatadores, ao reduzir a pré-carga, podem ter um efeito benéfico sobre o débito cardíaco nesta condição (ver Capítulo 13).

Os efeitos indiretos da nitroglicerina consistem em respostas compensatórias evocadas pelos barorreceptores e dos mecanismos hormonais que respondem à pressão arterial diminuída (ver Figura 6-7); com frequência, isso resulta em taquicardia e contratilidade cardíaca aumentada. A retenção de sal e água também pode ser significativa, em especial com os nitratos de ação intermediária e longa. Essas respostas compensatórias contribuem para o desenvolvimento da tolerância.

Em indivíduos normais sem doença coronariana, a nitroglicerina pode induzir um aumento significativo, porém transitório, no fluxo sanguíneo coronário total. Em contraste, não há evidência de que o fluxo coronário total seja aumentado nos pacientes com angina decorrente de coronariopatia obstrutiva aterosclerótica. No entanto, alguns estudos sugerem que a *redistribuição* do fluxo coronário de regiões normais para as isquêmicas pode desempenhar um papel no efeito terapêutico da nitroglicerina. A nitroglicerina também exerce um efeito inotrópico negativo fraco sobre o coração, por meio do óxido nítrico.

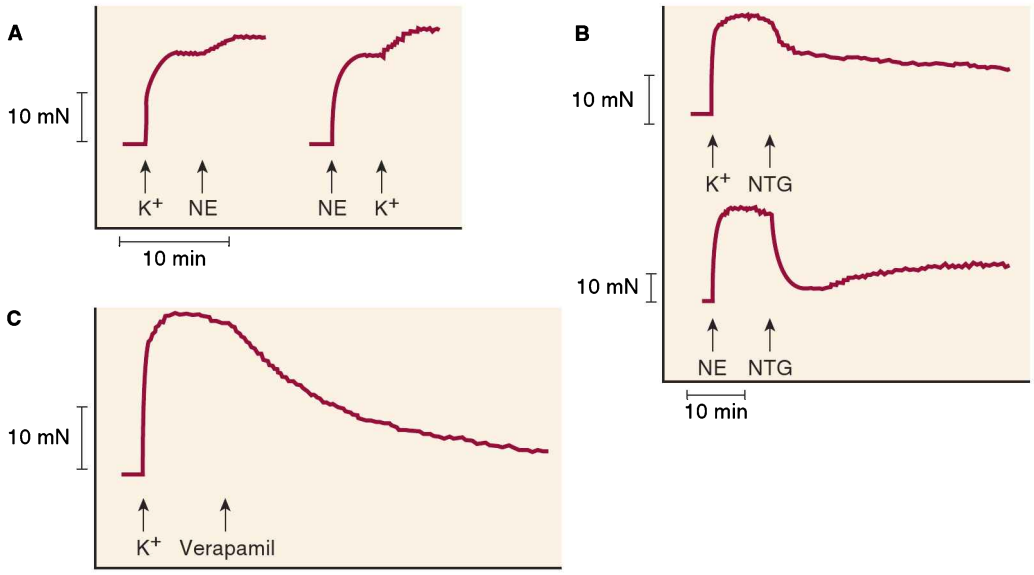


FIGURA 12-3 Efeitos dos vasodilatadores sobre as contrações dos segmentos venosos humanos estudados *in vitro*. **A** mostra as contrações induzidas por dois agentes vasoconstritores, norepinefrina (NE) e potássio (K^+). **B** mostra o relaxamento induzido por nitroglicerina (NTG), 4 µmol/L. O relaxamento é imediato. **C** mostra o relaxamento induzido pelo verapamil, 2,2 µmol/L. O relaxamento é mais lento, porém mais sustentado. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Mikkelsen E, Andersson KE, Bengtsson B: Effects of verapamil and nitroglycerin on contractile responses to potassium and noradrenaline in isolated human peripheral veins, Acta Pharmacol Toxicol 1978;42:14.)

2. Outros órgãos com músculos lisos — O relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, do trato gastrintestinal (inclusive o sistema biliar) e do trato geniturinário foi demonstrado a nível experimental. Por causa de sua duração curta, estas ações dos nitratos raramente possuem valor clínico. Durante as últimas décadas, o uso do nitrito de amila e do nitrito de isobutila (não nitratos) por inalação como drogas recreacionais (estimulantes sexuais) tornou-se popular em alguns segmentos da população. Os nitritos liberam rapidamente o óxido nítrico no tecido erétil, bem como no músculo liso, e ativam a guanililciclase. O aumento resultante no GMPc causa desfosforilação das cadeias leves de miosina e relaxamento (Figura 12-2), o que aumenta a ereção. A abordagem farmacológica para a disfunção erétil é discutida no Quadro: Medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil.

3. Ação sobre as plaquetas — O óxido nítrico liberado a partir da nitroglicerina estimula a guanililciclase nas plaquetas como acontece no músculo liso. O aumento no GMPc decorrente é responsável por uma diminuição na agregação plaquetária. Infelizmente, recentes estudos prospectivos não estabeleceram benefício na sobrevida quando a nitroglicerina é utilizada no infarto agudo do miocárdio. Em contrapartida, a nitroglicerina intravenosa pode ser valiosa na angina instável, em parte por meio de sua ação sobre as plaquetas.

4. Outros efeitos — O íon *nitrito* reage com a hemoglobina (que contem ferro ferroso) para produzir metemoglobina (a qual contém ferro férrico). Como a metemoglobina possui uma afinidade muito baixa pelo oxigênio, grandes doses de nitritos podem resultar em pseudocianose, hipoxia tecidual e morte. Felizmente, o nível plasmático de nitrito resultante mesmo de grandes doses de nitratos orgânicos e inorgânicos é muito baixo para provocar a metemoglobinemia significativa em adultos. Nos lactentes em aleitamento, a flora intestinal é capaz de converter quantidades significativas de nitrato inorgânico, por exemplo, a partir da água corrente, em íon nitrito. Além disso, o nitrito de sódio é empregado como um agente de cura (defumação) para carnes, carnes enlatadas. Assim, a exposição inadvertida a grandes quantidades de íon nitrito pode acontecer e produzir a intoxicação grave.

Foi descoberta uma aplicação terapêutica deste efeito do nitrito, de outra forma tóxico. A intoxicação por cianeto resulta da formação de complexo entre o ferro do citocromo pelo íon CN^-. O ferro da metemoglobina apresenta uma afinidade muito elevada pelo CN^-; dessa forma, a administração de nitrito de sódio ($NaNO_2$) logo depois da exposição ao cianeto regenera o citocromo ativo. A cianometemoglobina produzida pode ser adicional destoxificada pela administração intravenosa do tiossulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$); isso resulta na formação do íon tiocianato (SCN^-), um íon menos tóxico que é prontamente excretado. A metemoglobinemia, quando excessiva, pode ser tratada ao se administrar azul de metileno por via intravenosa. Este procedimento de antídoto está sendo atualmente substituído por hidroxocobalamina, uma forma de vitamina B_{12}, a qual também apresenta uma afinidade muito elevada pelo cianeto e o converte em outra forma de vitamina B_{12}.

Toxicidade e tolerância

A. Efeitos colaterais agudos

As principais toxicidades agudas dos nitratos orgânicos são as extensões diretas da vasodilatação terapêutica: hipotensão ortostática, taquicardia e cefaleia pulsátil. O glaucoma, outrora creditado como sendo uma contraindicação, não se agrava, sendo que os nitratos podem ser empregados com segurança na presença de pressão intraocular aumentada. Contudo, os nitratos estão contraindicados quando há elevação da pressão intracraniana. Raramente, as placas de nitroglicerina transdérmica pegam fogo quando o eletrochoque do desfibrilador externo foi aplicado no tórax dos pacientes na fibrilação ventricular. Estas placas devem ser removidas antes do uso de desfibriladores externos para evitar as queimaduras superficiais.

Medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil

A disfunção erétil em homens tem sido, há muito, objetivo de pesquisa, tanto por amadores, quanto por cientistas profissionais. Entre as substâncias utilizadas no passado e geralmente desacreditadas estão a "Mosca Espanhola"* (um irritante vesical e uretral), a ioimbina (um α_2-antagonista; ver Capítulo 10), noz moscada e misturas contendo chumbo, arsênico ou estricnina. As substâncias atualmente preferidas por praticantes da fitoterapia, mas com valor duvidoso, incluem o ginseng e a kava.

Estudos científicos do processo demonstraram que a ereção requer *relaxamento* da musculatura lisa não vascular dos corpos cavernosos. Este relaxamento permite o influxo de sangue, em uma pressão quase igual à pressão arterial, para dentro dos seios dos corpos cavernosos, sendo a pressão do sangue que provoca a ereção. (Com respeito a outros aspectos da função sexual masculina, a ejaculação requer a função motora simpática intacta, enquanto o orgasmo envolve nervos sensoriais superficiais e profundos independentes.) A ereção fisiológica acontece em resposta à liberação de óxido nítrico a partir de nervos não adrenérgicos e não colinérgicos (ver Capítulo 6) associada à descarga parassimpática. Dessa maneira, a inervação motora parassimpática deve estar íntegra, e a síntese de óxido nítrico, ativa. (Parece que um processo similar ocorre nos tecidos eréteis femininos.) Alguns outros relaxantes da musculatura lisa (p. ex., análogos da PGE_1 ou α-antagonistas), quando presentes em concentração suficientemente alta, podem provocar de maneira independente o relaxamento cavernoso suficiente para resultar em ereção. Conforme notado no texto, o óxido nítrico ativa a guanililciclase, a qual aumenta a concentração de GMPc, e este último mensageiro secundário estimula a desfosforilação das cadeias leves de miosina (Figura 12-2) e o relaxamento do músculo liso. Assim, qualquer medicamento que aumente o GMPc é valioso na disfunção erétil quando está presente a inervação normal. A **sildenafila** age por aumentar o GMPc ao inibir sua clivagem pela isoforma 5 da fosfodiesterase (PDE-5). O fármaco foi muito bem-sucedido no comércio porque pode ser administrado por via oral. Contudo, a sildenafila tem pouco ou nenhum valor em homens com perda de potência decorrente de lesão de medula ou outra lesão da inervação e em homens carentes de libido. Além disso, a sildenafila potencializa a ação dos nitratos usados para a angina, e a hipotensão grave e alguns infartos do miocárdio foram reportados em homens que recebiam os dois fármacos. Recomenda-se que haja um intervalo mínimo de 6 horas entre o uso de um nitrato e a ingestão da sildenafila. A sildenafila também tem efeitos sobre a visão em cores, provocando dificuldade na discriminação entre azul e verde. Dois inibidores da PDE-5 similares, a **tadalafila** e a **vardenafila** estão disponíveis. É importante estar ciente de que inúmeros medicamentos de venda livre que contêm análogos da sildenafila, como hidroxitio-homossildenafila e sulfoaildenafila, foram comercializados como agentes "potencializadores para os homens". Estes produtos não estão aprovados pelo FDA e incorrem no mesmo risco de interações perigosas com os nitratos que os agentes aprovados.

Os inibidores da PDE-5 também foram estudados para possível uso em outras patologias. Estudos clínicos mostram benefícios distintos em alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas não nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática avançada. Os fármacos têm possível benefício na hipertensão sistêmica, fibrose cística e hiperplasia benigna da próstata. Tanto a sildenafila, quanto a tadalafila estão aprovadas para tratamento da hipertensão pulmonar. Estudos pré-clínicos sugerem que a sildenafila pode ser útil na prevenção da apoptose e na remodelação cardíaca depois da isquemia e da reperfusão.

O medicamento mais comumente empregado nos pacientes que não respondem ao **sildenafil** é o alprostadil, um análogo da PGE (ver Capítulo 18) que pode ser injetado diretamente nos corpos cavernosos ou colocado na uretra como um minissupositório, a partir do qual ele se difunde para dentro do tecido cavernoso. A fentolamina pode ser utilizada por injeção nos corpos cavernosos. Estes medicamentos causam a ereção na maioria dos homens que não respondem à sildenafila.

B. Tolerância

Com a exposição continuada aos nitratos, o músculo liso isolado pode desenvolver tolerância completa (taquifilaxia), e o ser humano íntegro se torna cada vez mais tolerante quando as preparações de ação prolongada (orais, transdérmicas) ou as infusões intravenosas contínuas são empregadas por mais que algumas horas sem interrupção. Os mecanismos pelos quais a tolerância se desenvolve não são compreendidos em sua totalidade. Conforme notado, a liberação diminuída de óxido nítrico decorrente da bioativação reduzida pode ser responsável, em parte, pela tolerância à nitroglicerina. A compensação sistêmica também desempenha uma função no ser humano intacto. A princípio, ocorre descarga simpática significativa; depois de um ou mais dias de terapia com nitratos de ação prolongada, a retenção de sal e água pode inverter as alterações hemodinâmicas favoráveis normalmente provocadas pela nitroglicerina.

A tolerância não ocorre de igual modo com todos os doadores de óxido nítrico. Por exemplo, o nitroprusseto retém a atividade durante longos períodos. Outros nitratos orgânicos parecem ser menos suscetíveis do que a nitroglicerina ao desenvolvimento da tolerância. Em sistemas sem células, a guanililciclase solúvel é inibida, possivelmente por nitrosilação da enzima, somente depois da exposição prolongada a concentrações muito altas de nitroglicerina. Em contraste, o tratamento com antioxidantes que protegem a ALDH2 e enzimas similares parece evitar ou reduzir a tolerância. Isso sugere que a tolerância é uma função da bioativação diminuída dos nitratos orgânicos e, em menor grau, de uma perda de responsividade da guanilatociclase solúvel ao óxido nítrico.

A exposição contínua a altos níveis de nitratos pode acontecer na indústria química, em especial onde são fabricados explosivos. Quando a contaminação do local de trabalho por compostos de nitrato orgânico voláteis é grave, os trabalhadores percebem que, depois de começar seu trabalho semanal (na segunda-feira), sofrem de cefaleia e tontura transitória ("doença da segunda-feira"). Depois de um ou mais dias, estes sintomas desaparecem devido ao desenvolvimento da tolerância. Durante o fim de semana, quando a exposição às substâncias

* N. de R.T. Cantaridina.

químicas está reduzida, a tolerância desaparece, de modo que os sintomas reincidem a cada segunda-feira. Foram reportados outros perigos da exposição industrial, inclusive a dependência. Não há evidência de que a dependência física se desenvolva em consequência do uso *terapêutico* de nitratos de ação curta para tratamento da angina, mesmo em grandes doses.

C. Carcinogenicidade dos derivados de nitrato e nitrito

As nitrosaminas são pequenas moléculas com a estrutura R_2-N-NO formada a partir da combinação de nitratos e nitritos com aminas. Algumas nitrosaminas são poderosos carcinógenos em animais, aparentemente por meio da conversão em derivados reativos. Embora não exista comprovação direta de que estes agentes causam câncer em seres humanos, há uma forte correlação epidemiológica entre a incidência de carcinomas esofágicos e gástricos e o conteúdo de nitrato do alimento em determinadas culturas. As nitrosaminas também são encontradas no fumo e na fumaça do cigarro. Não há evidência de que as pequenas doses de nitratos utilizadas no tratamento da angina resultem em níveis orgânicos significativos de nitrosaminas.

Mecanismos do efeito clínico

Os efeitos benéficos e deletérios da vasodilatação induzida por nitrato estão resumidos na Tabela 12-2.

A. Efeitos do nitrato na angina de esforço

O retorno venoso diminuído para o coração e a resultante redução do volume intracardíaco são efeitos hemodinâmicos benéficos importantes dos nitratos. A pressão arterial também diminui. A pressão intraventricular e o volume ventricular esquerdo diminuídos estão associados à tensão da parede (relação de Laplace) e à demanda miocárdica de oxigênio diminuídas. Em raros casos, um *aumento* paradoxal na demanda miocárdica de oxigênio acontece como resultado da taquicardia reflexa excessiva e da contratilidade aumentada.

A administração intracoronária, intravenosa ou sublingual de nitrato aumenta de maneira consistente o calibre das grandes artérias coronárias epicárdicas, exceto onde bloqueada por ateromas concêntricos. A resistência arteriolar coronária tende a diminuir, embora em menor extensão. Contudo, os nitratos administrados pelas vias sistêmicas usuais podem *diminuir* o fluxo sanguíneo coronário global (e o consumo miocárdico de oxigênio) quando o débito cardíaco é reduzido em consequência do retorno venoso diminuído. A redução no consumo de oxigênio é o principal mecanismo para o alívio da angina de esforço.

TABELA 12-2 Efeitos benéficos e deletérios dos nitratos no tratamento da angina

Efeito	Resultado
Efeitos benéficos potenciais	
Volume ventricular diminuído Pressão arterial diminuída Tempo de ejeção diminuído	Demanda miocárdica de oxigênio diminuída
Vasodilatação das artérias coronárias epicárdicas	Alívio do espasmo da artéria coronária
Fluxo colateral aumentado	Perfusão melhorada para o miocárdio isquêmico
Pressão diastólica ventricular esquerda diminuída	Perfusão subendocárdica melhorada
Efeitos deletérios potenciais	
Taquicardia reflexa	Demanda miocárdica de oxigênio aumentada
Aumento reflexo na contratilidade	Demanda miocárdica de oxigênio aumentada
Tempo de perfusão diastólica diminuído devido à taquicardia	Perfusão coronária diminuída

B. Efeitos do nitrato na angina variante

Os nitratos beneficiam os pacientes com angina variante ao relaxar a musculatura lisa das artérias coronárias epicárdicas e ao aliviar o espasmo da artéria coronária.

C. Efeitos do nitrato na angina instável

Os nitratos também são úteis no tratamento da síndrome coronária aguda da angina instável, mas o mecanismo exato para seus efeitos benéficos não está claro. Como o tônus vascular coronário aumentado e a demanda miocárdica de oxigênio aumentada podem precipitar a angina em repouso nestes pacientes, os nitratos exercem seus efeitos benéficos tanto por dilatarem as artérias coronárias epicárdicas quanto por reduzirem simultaneamente a demanda miocárdica de oxigênio. Conforme observado, a nitroglicerina também diminui a agregação plaquetária, sendo este efeito importante na angina instável.

Uso clínico dos nitratos

Parte das formas de nitroglicerina e seus congêneres são listados na Tabela 12-3. Por causa de seu rápido início de ação (1 a 3 minutos), a nitroglicerina sublingual é o agente com mais frequência utilizado no tratamento imediato da angina. Como sua duração de ação é curta (não excedendo 20 a 30 minutos), não é adequado para a terapia de manutenção. O início da ação da nitroglicerina intravenosa também é rápido (minutos), mas seus efeitos hemodinâmicos são rapidamente revertidos quando a infusão é interrompida. O uso clínico da nitroglicerina intravenosa é, portanto, restrito ao tratamento da angina em repouso grave e recorrente. As preparações de nitroglicerina de absorção lenta incluem uma forma bucal, preparações orais e várias formas transdérmicas. Tais preparações mostraram fornecer concentrações sanguíneas por longos períodos, mas, conforme descrito, isso leva ao desenvolvimento de tolerância.

Os efeitos hemodinâmicos do dinitrato de isossorbida sublingual ou mastigável e os nitratos orgânicos orais são similares àqueles da nitroglicerina administrada pela mesma via. Os esquemas de dosagem recomendados para as preparações de nitrato de ação prolongada comumente utilizados, juntamente com suas durações de ação, estão listados na Tabela 12-3. Embora a administração transdérmica forneça níveis sanguíneos de nitroglicerina por 24 horas ou mais, os efeitos hemodinâmicos plenos comumente não persistem por mais de 6 a 8 horas. A eficácia clínica das formas de nitroglicerina com liberação lenta na manutenção do tratamento da angina é, desse modo,

TABELA 12-3 Fármacos a base de nitratos e nitritos utilizados no tratamento da angina

Medicamento	Dose	Duração da ação
Ação curta		
Nitroglicerina, sublingual	0,15-1,2 mg	10-30 minutos
Dinitrato de isossorbida, sublingual	2,5-5 mg	10-60 minutos
Nitrito de amila, inalante	0,18-0,3 mL	3-5 minutos
Ação longa		
Nitroglicerina, oral com ação sustentada	6,5-13 mg por 6-8 horas	6-8 horas
Nitroglicerina, pomada a 2%, transdérmica	1-1,5 cm por 4 horas	3-6 horas
Nitroglicerina, liberação lenta, bucal	1-2 mg por 4 horas	3-6 horas
Nitroglicerina, adesivo de liberação lenta, transdérmica	10-25 mg por 24 horas (um adesivo por dia)	8-10 horas
Dinitrato de isossorbida, sublingual	2,5-10 mg por 2 horas	1,5-2 horas
Dinitrato de isossorbida, oral	10-60 mg por 4-6 horas	4-6 horas
Dinitrato de isossorbida, oral mastigável	5-10 mg por 2-4 horas	2-3 horas
Mononitrato de isossorbida, oral	20 mg por 12 horas	6-10 horas

limitada pelo desenvolvimento de tolerância significativa. Por conseguinte, um período isento de nitrato de, no mínimo, 8 horas entre as doses deve ser observado para reduzir ou evitar a tolerância.

OUTROS NITROVASODILATADORES

O **nicorandil** é um éster de nitrato de nicotinamida que possui propriedades vasodilatadoras das artérias coronárias normais, mas que tem efeitos mais complexos nos pacientes com angina. Estudos clínicos sugerem que ele reduz a pré-carga e a pós-carga. Também confere alguma proteção miocárdica por meio do pré-condicionamento pela ativação dos canais de K_{ATP} cardíacos. Um grande estudo mostrou a redução significativa do risco relativo de eventos coronários fatais e não fatais nos pacientes que recebem o fármaco. O nicorandil está atualmente aprovado para uso no tratamento da angina na Europa e no Japão e submetido à aprovação nos Estados Unidos.

MEDICAMENTOS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Sabe-se, desde o final da década de 1800, que o influxo de cálcio transmembrana é necessário para a contração dos músculos liso e cardíaco. A descoberta de um canal de cálcio no músculo cardíaco foi seguida pela descoberta de vários tipos distintos de canais de cálcio em diferentes tecidos (Tabela 12-4). A descoberta desses canais possibilitou a medição da corrente de cálcio, I_{Ca}, e o subsequente desenvolvimento de fármacos bloqueadores clinicamente úteis. Embora os bloqueadores disponíveis para uso clínico nas patologias cardiovasculares sejam bloqueadores do canal de cálcio apenas do tipo L, os bloqueadores

TABELA 12-4 Propriedades de vários canais de cálcio reconhecidos ativados por voltagem

Tipo	Nome do canal	Onde é encontrado	Propriedades da corrente de cálcio	Bloqueado por
L	Ca_v 1.1-Ca_v1.4	Músculos cardíaco, esquelético, liso, neurônios (Ca_v1.4 é encontrado na retina), células endócrinas, osso	Limiar alto, longa, grande	Verapamil, DHPs, Cd^{2+}, ω-aga-IIIA
T	Ca_v3.1-Ca_v3.3	Coração, neurônios	Limiar baixo, curta, pequena	sFTX, flunarizina, Ni^{2+} (Ca_v3.2 apenas), mibefradil[1]
N	Ca_v2.2	Neurônios, esperma[2]	Limiar alto, curta	Ziconotida,[3] gabapentina,[4] ω-CTXGVIA, ω-aga-IIIA, Cd^{2+}
P/Q	Ca_v2.1	Neurônios	Limiar alto, longa	Ω-CTX,NVIIC, ω-aga-IVA
R	Ca_v2.3	Neurônios, esperma[2]	Marca-passo	SNX-482, ω-aga-IIIA

[1]Fármaco antianginoso retirado do mercado.

[2]Os tipos de canal associados à atividade flagelar do espermatozoide podem ser da variedade Catsper 1-4.

[3]Analgésico sintético do peptídeo da lesma (ver Capítulo 31).

[4]Agente anticonvulsivante (ver Capítulo 24).

DHPs, di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino); sFTX, toxina sintética do funil da teia da aranha; ω-CTX, conotoxinas extraídas de várias lesmas marinhas do gênero *Conus*; ω-aga-IIIA e ω-aga-IVA, toxinas do funil da teia da aranha, *Agenelopsis aperta*; SNX-482, uma toxina da tarântula africana, *Hysterocrates gigas*.

TABELA 12-5 Farmacologia clínica de alguns fármacos bloqueadores dos canais de cálcio

Fármaco	Biodisponibilidade Oral (%)	Meia-vida (horas)	Indicação	Dosagem
Di-hidropiridinas				
Anlodipino	65-90	30-50	Angina, hipertensão	5-10 mg por via oral, uma vez ao dia
Felodipino	15-20	11-16	Hipertensão, fenômeno de Raynaud	5-10 mg por via oral, uma vez ao dia
Isradipino	15-25	8	Hipertensão	2,5-10 mg por via oral, duas vezes ao dia
Nicardipino	35	2-4	Angina, hipertensão	20-40 mg por via oral, a cada 8 horas
Nifedipino	45-70	4	Angina, hipertensão, fenômeno de Raynaud	3-10 mcg/kg IV; 20-40 mg por via oral, a cada 8 horas
Nisoldipino	< 10	6-12	Hipertensão	20-40 mg por via oral, uma vez ao dia
Nitrendipino	10-30	5-12	Investigacional	20 mg por via oral, uma ou duas vezes ao dia
Misto				
Diltiazem	40-65	3-4	Angina, hipertensão, fenômeno de Raynaud	75-150 mcg/kg IV; 30-80 mg por via oral, a cada 6 horas
Verapamil	20-35	6	Angina, hipertensão, arritmias, enxaqueca	75-150 mcg/kg IV; 80-160 mg por via oral, a cada 8 horas

seletivos de outros tipos de canais de cálcio estão sob pesquisa intensa. Acredita-se que certos fármacos anticonvulsivantes agem, pelo menos em parte, pelo bloqueio do canal de cálcio (principalmente do tipo T) nos neurônios (ver Capítulo 24).

Química e farmacocinética

O verapamil, o primeiro membro clinicamente útil deste grupo, resultou de tentativas para sintetizar análogos mais ativos da papaverina, um alcaloide vasodilatador encontrado no ópio da papoula. Desde então, dúzias de agentes de estrutura variada mostraram ter a mesma ação farmacológica fundamental (Tabela 12-5). Três bloqueadores dos canais de cálcio quimicamente diferentes são mostrados na Figura 12-4. O nifedipino é o protótipo dos bloqueadores dos canais de cálcio da família da di-hidropiridina; dúzias de moléculas desta família foram investigadas e várias estão aprovadas nos Estados Unidos para o tratamento da angina e para outras indicações. O nifedipino é o mais extensivamente estudado deste grupo, mas se pode supor que as propriedades de outras di-hidropiridinas sejam similares, a menos que se observe em contrário.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são agentes ativos por via oral e se caracterizam pelo elevado efeito de primeira passagem, pela alta ligação à proteína plasmática e pelo extenso metabolismo. O verapamil e o diltiazem também são utilizados por via intravenosa.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

O canal de cálcio do tipo L limitado pela voltagem é o dominante na musculatura lisa e na cardíaca, e sabe-se que contém vários receptores de fármacos. Consiste nas subunidades $\alpha 1$ (a subunidade maior e formadora de poro), $\alpha 2$, β, γ e δ. Quatro subunidades $\alpha 1$ variantes foram identificadas. O nifedipino e outras di-hidropiridinas mostraram ligar-se a um sítio na subunidade $\alpha 1$, enquanto o verapamil e o diltiazem parecem se ligar a receptores intimamente correlacionados, mas não idênticos, em outra região da mesma subunidade. A ligação de um fármaco aos receptores de verapamil ou diltiazem afeta alostericamente a ligação da di-hidropiridina. As regiões receptoras são estereosseletivas, pois as diferenças acentuadas na afinidade de ligação do estereoisômero e na potência farmacológica são percebidas para enantiômeros do verapamil, diltiazem e congêneres do nifedipino opticamente ativos.

O bloqueio dos canais de cálcio por tais fármacos assemelha-se àquele dos canais de sódio por anestésicos locais (ver Capítulos 14 e 26). Os fármacos agem a partir do lado interno da membrana e se ligam de forma mais efetiva aos canais abertos e aos inativados. A ligação do fármaco reduz a frequência de abertura em resposta à despolarização. O resultado é uma acentuada diminuição na corrente de cálcio transmembrana, o que, no músculo liso, resulta em relaxamento de longa duração (Figura 12-3) e, no músculo cardíaco, em redução da contratilidade por todo o coração e diminuição da frequência do marca-passo do nodo sinusal e da velocidade de condução do nodo atrioventricular.* Embora algumas células neuronais alojem os canais de cálcio do tipo L, sua sensibilidade a estes fármacos é menor porque os canais nessas células passam menos tempo nos estados aberto e inativado.

As respostas do músculo liso ao influxo de cálcio através dos canais de cálcio *regulados por ligante* também são reduzidas por estes fármacos, mas não de modo tão acentuado. O bloqueio pode ser parcialmente revertido ao se elevar a concentração de cálcio, embora os níveis de cálcio necessários não sejam facilmente atingidos nos pacientes. O bloqueio também pode ser parcialmente revertido por meio do uso de fármacos que aumentam o fluxo de cálcio transmembrana, como os simpatomiméticos.

Os outros tipos de canais de cálcio são menos sensíveis aos bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 12-4). Portanto, os

* Em doses muito reduzidas e sob determinadas circunstâncias, algumas di-hidropiridinas aumentam o influxo de cálcio. Algumas di-hidropiridinas especiais, como, por exemplo, Bay K 8644, realmente aumentam o influxo de cálcio na maior parte de sua faixa de dose.

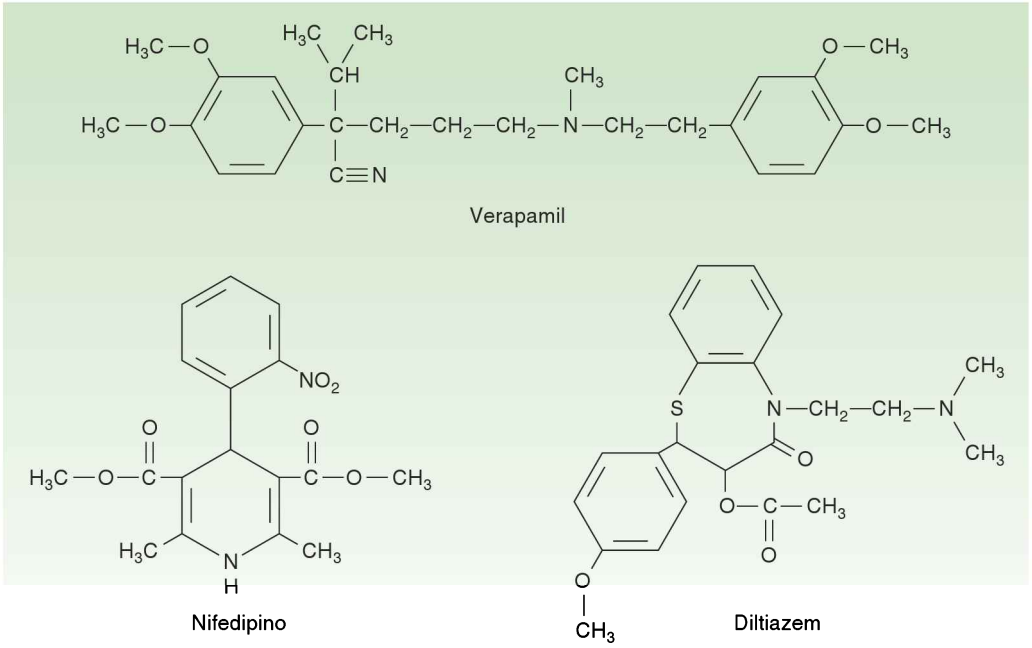


FIGURA 12-4 Estruturas químicas de vários fármacos bloqueadores dos canais de cálcio.

tecidos em que estes outros tipos de canal desempenham um papel importante — neurônios e maioria das glândulas secretoras — são muito menos afetados por tais medicamentos do que os músculos cardíaco e liso. O **mibefradil** é um bloqueador seletivo do canal de cálcio do tipo T que foi introduzido para uso como antiarrítmico, mas foi retirado. Os canais iônicos diferentes dos canais de cálcio são muito menos sensíveis a estes fármacos. Os canais de potássio no músculo liso vascular são inibidos por verapamil, limitando assim a vasodilatação produzida por este fármaco. Os canais de sódio, bem como os de cálcio, são bloqueados por **bepridil**, um antigo fármaco antiarrítmico.

B. Efeitos no sistema orgânico

1. Músculo liso — A maioria dos tipos de músculo liso depende do influxo de cálcio transmembrana para o tônus em repouso normal e respostas contráteis. As células são relaxadas pelos bloqueadores dos canais de cálcio (Figura 12-3). A musculatura lisa vascular parece a mais sensível, porém o relaxamento similar pode ser mostrado nas musculaturas lisa bronquiolar, gastrintestinal e uterina. No sistema vascular, as arteríolas parecem mais sensíveis do que as veias; a hipotensão ortostática não é um efeito colateral comum. A pressão arterial é reduzida com todos os bloqueadores dos canais de cálcio (ver Capítulo 11). As mulheres podem ser mais sensíveis do que os homens quanto à ação hipotensora do diltiazem. A redução na resistência vascular periférica é um mecanismo pelo qual estes agentes podem beneficiar o paciente com angina de esforço. A redução do espasmo da artéria coronária foi demonstrada nos pacientes com angina variante.

As diferenças importantes na seletividade vascular existem entre os bloqueadores dos canais de cálcio. Em geral, as di-hidropiridinas possuem maior proporção de efeitos sobre a musculatura lisa vascular em relação aos efeitos cardíacos que o diltiazem e o verapamil. O efeito relativamente menor do verapamil sobre a vasodilatação pode ser o resultado do bloqueio simultâneo dos canais de potássio do músculo liso vascular descrito anteriormente. Além disso, as di-hidropiridinas podem diferir em sua potência em diferentes leitos vasculares. Por exemplo, diz-se que o **nimodipino** é particularmente seletivo quanto aos vasos sanguíneos cerebrais. Variantes de união na estrutura da subunidade do canal $\alpha 1$ parecem contribuir para tais diferenças.

2. Músculo cardíaco — O músculo cardíaco depende bastante do influxo de cálcio durante cada potencial de ação da função normal. A geração do impulso no nodo sinoatrial e a condução no nodo atrioventricular — os chamados potenciais de ação de resposta lenta ou cálcio-dependentes — podem estar reduzidos ou bloqueados por todos os bloqueadores dos canais de cálcio. O acoplamento excitação-contração em todas as células cardíacas requer o influxo de cálcio, de tal maneira que esses fármacos reduzem a contratilidade cardíaca de modo dose-dependente. Em alguns casos, o débito cardíaco também diminui. Essa redução da função mecânica cardíaca constitui outro mecanismo pelo qual os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a demanda de oxigênio nos pacientes com angina.

As diferenças importantes entre os bloqueadores dos canais de cálcio disponíveis originam-se de detalhes de suas interações com os canais iônicos cardíacos e, conforme observado anteriormente, das diferenças em seus efeitos relativos na musculatura lisa *versus* musculatura cardíaca. O bloqueio do canal de sódio é discreto com o verapamil, sendo ainda menos pronunciado com o diltiazem. É desprezível com o nifedipino e com outras di-hidropiridinas. O verapamil e o diltiazem interagem cineticamente com o receptor do canal de cálcio de forma diferente daquela das di-hidropiridinas; eles bloqueiam as taquicardias nas células dependentes de cálcio, como, por exemplo, no nodo atrioventricular, de modo mais seletivo do que as di-hidropiridinas. (Ver Capítulo 14 para detalhes adicionais.)

As di-hidropiridinas parecem bloquear os canais de cálcio do músculo liso em concentrações abaixo daquelas necessárias aos efeitos cardíacos significativos; elas são, por conseguinte, menos depressoras do coração do que o verapamil ou o diltiazem.

3. Músculo esquelético — O músculo esquelético não é deprimido pelos bloqueadores dos canais de cálcio porque utiliza as reservas intracelulares de cálcio para sustentar o acoplamento excitação-contração e não requer tanto influxo de cálcio transmembrana.

4. Vasospasmo e infarto cerebrais após a hemorragia subaracnoide — O nimodipino, membro do grupamento das di-hidropiridinas dos bloqueadores dos canais de cálcio, apresenta alta afinidade pelos vasos sanguíneos cerebrais e parece reduzir a morbidade depois de uma hemorragia subaracnoide. O nimodipino foi aprovado para uso em pacientes que sofreram acidente vascular encefálico hemorrágico, mas foi recentemente retirado do mercado. O **nicardipino** apresenta efeitos similares e é utilizado por infusão intravenosa e arterial intracerebral para evitar o vasospasmo cerebral associado ao acidente vascular encefálico. Apesar de sua falta de vasosseletividade, o verapamil também é usado pela via intra-arterial no tratamento de acidente vascular encefálico. Algumas evidências sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a lesão depois do acidente vascular encefálico tromboembólico.

5. Outros efeitos — Os bloqueadores do canal de cálcio interferem minimamente no acoplamento estímulo-secreção nas glândulas e terminações nervosas por causa das diferenças entre o tipo de canal de cálcio e a sensibilidade nos diferentes tecidos. Demonstrou-se que o verapamil inibe a liberação de insulina em seres humanos, mas as dosagens necessárias são maiores do que aquelas empregadas no tratamento da angina e em outras patologias cardiovasculares.

Uma massa significativa de evidências sugere que os bloqueadores dos canais de cálcio podem interferir na agregação plaquetária *in vitro* e evitar ou atenuar o desenvolvimento de lesões ateromatosas em animais. No entanto, estudos clínicos não estabeleceram seu papel na coagulação sanguínea humana e na aterosclerose.

Demonstrou-se que o verapamil bloqueia a glicoproteína P responsável pelo transporte de muitos fármacos estranhos para fora das células cancerosas (e de outras células) (ver Capítulo 1); outros bloqueadores dos canais de cálcio parecem ter um efeito similar. Essa ação não é estéreo-específica. Demonstrou-se que o verapamil reverte parcialmente a resistência das células cancerosas a muitos fármacos quimioterápicos *in vitro*. Alguns resultados clínicos sugerem efeitos similares nos pacientes (ver Capítulo 54). A pesquisa em animais sugere futuros papéis possíveis dos bloqueadores de cálcio no tratamento da osteoporose, distúrbios da fertilidade e contracepção masculina, imunomodulação e, até mesmo, na esquistossomíase. O verapamil não parece bloquear os transportadores de íon metálico divalente transmembrana, como o DMT1.

Toxicidade

Os efeitos tóxicos mais importantes relatados quanto aos bloqueadores dos canais de cálcio são as extensões diretas de sua ação terapêutica. A inibição excessiva do influxo de cálcio pode provocar grave depressão cardíaca, inclusive bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca e insuficiência cardíaca. Tais efeitos foram raros no uso clínico.

Estudos retrospectivos de casos-controle relataram que o nifedipino de ação imediata aumentou o risco de infarto do miocárdio nos pacientes com hipertensão. Os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina de liberação lenta e ação longa geralmente são bem tolerados. No entanto, houve o relato de que as di-hidropiridinas, em comparação com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), aumentam o risco de eventos cardíacos adversos nos pacientes com hipertensão, com ou sem diabetes. Esses resultados sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio de ação relativamente curta, como o nifedipino de liberação imediata, apresentam o potencial de aumentar o risco de eventos cardíacos adversos, devendo ser evitados. Os pacientes que recebem fármacos β-bloqueadores são mais sensíveis aos efeitos cardiodepressores dos bloqueadores dos canais de cálcio. As toxicidades menores (problemáticas, porém que não requerem, em geral, interrupção da terapia) incluem rubor, tontura, náuseas, constipação e edema periférico. A constipação é particularmente comum com o uso de verapamil.

Mecanismos dos efeitos clínicos

Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a força contrátil miocárdica, o que reduz os requisitos miocárdicos de oxigênio. O bloqueio do canal de cálcio na musculatura lisa arterial diminui as pressões arterial e intraventricular. Alguns desses fármacos (p. ex., verapamil, diltiazem) também possuem um efeito antiadrenérgico inespecífico, o qual pode contribuir para a vasodilatação periférica. Em consequência de todos esses efeitos, a tensão da parede ventricular esquerda diminui, o que reduz a demanda miocárdica de oxigênio. A frequência cardíaca diminuída com o uso do verapamil ou diltiazem provoca a diminuição adicional da demanda miocárdica de oxigênio. Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio também aliviam e impedem o espasmo focal da artéria coronária na angina variante. O emprego desses agentes surgiu, assim como o tratamento profilático mais eficaz para esta forma de angina de peito.

Os tecidos nodais sinoatrial e atrioventricular, compostos principalmente de células de resposta lenta dependentes de cálcio, são bastante afetados pelo verapamil, moderadamente pelo diltiazem e muito menos pelas di-hidropiridinas. Assim, o verapamil e o diltiazem diminuem a condução nodal atrioventricular e, com frequência, são efetivos no tratamento da taquicardia supraventricular por reentrada e na diminuição das respostas ventriculares na fibrilação ou *flutter* atrial. O nifedipino não afeta a condução atrioventricular. O antagonismo simpático inespecífico é mais acentuado com o diltiazem e muito menos com o verapamil. O nifedipino não parece ter esse efeito. A taquicardia reflexa significativa em resposta à hipotensão acontece com mais frequência com o nifedipino e menos com o diltiazem e verapamil. Essas diferenças nos efeitos farmacológicos devem ser consideradas na seleção de agentes bloqueadores dos canais de cálcio para o tratamento da angina.

Usos clínicos dos fármacos bloqueadores dos canais de cálcio

Além da angina, os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam eficácia bem documentada na hipertensão (ver Capítulo 11) e nas taquiarritmias supraventriculares (ver Capítulo 14). Também mostram eficácia moderada em várias outras patologias,

inclusive a miocardiopatia hipertrófica, enxaqueca e fenômeno de Raynaud. O nifedipino possui alguma eficácia no trabalho de parto pré-termo, porém é mais tóxico e não tão efetivo quanto o **atosibano**, um antagonista da oxitocina experimental (ver Capítulo 17).

As propriedades farmacocinéticas desses fármacos são demonstradas na Tabela 12-5. A escolha de um determinado agente bloqueador do canal de cálcio deve ser feita com o conhecimento de seus efeitos colaterais potenciais específicos, bem como de suas propriedades farmacológicas. O nifedipino não diminui a condução atrioventricular e, por conseguinte, pode ser empregado com mais segurança do que o verapamil ou o diltiazem na presença de anormalidades da condução atrioventricular. Uma combinação de verapamil ou diltiazem com β-bloqueadores pode produzir bloqueio atrioventricular e depressão da função ventricular. Na presença de insuficiência cardíaca evidente, todos os bloqueadores dos canais de cálcio podem gerar agravamento adicional do problema em consequência de seu efeito inotrópico negativo. Contudo, o **anlodipino** não aumenta a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica ventricular esquerda, podendo ser empregado com segurança.

Nos pacientes com pressão arterial relativamente baixa, as di-hidropiridinas podem provocar diminuição deletéria adicional da pressão. O verapamil e o diltiazem parecem produzir menos hipotensão e podem ser mais bem tolerados nessas circunstâncias. Nos pacientes com história de taquicardia, *flutter* e fibrilação atrial, o verapamil e o diltiazem proporcionam uma nítida vantagem por causa de seus efeitos antiarrítmicos. No paciente que recebe digitálico, o verapamil deve ser utilizado com cautela, porque pode aumentar os níveis sanguíneos de digoxina por meio de uma interação farmacocinética. Embora os aumentos no nível sanguíneo de digoxina também tenham sido demonstrados com o diltiazem e com o nifedipino, as interações são menos consistentes do que com o verapamil.

Nos pacientes com angina instável, os bloqueadores dos canais de cálcio de ação curta e de liberação imediata podem aumentar o risco de eventos cardíacos adversos e, por conseguinte, estão contraindicados (ver "Toxicidade"). No entanto, nos pacientes com infarto do miocárdio não onda Q, o diltiazem pode diminuir a frequência da angina pós-infarto, sendo empregado com tal fim.

FÁRMACOS β-BLOQUEADORES

Embora não sejam vasodilatadores (com a exceção do carvedilol e do nebivolol), os fármacos β-bloqueadores (ver Capítulo 10) são extremamente úteis no tratamento da angina de esforço. Os efeitos benéficos dos agentes β-bloqueadores estão relacionados com seus efeitos hemodinâmicos — diminuição da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade —, os quais diminuem a demanda miocárdica de oxigênio em repouso e durante o exercício. A frequência cardíaca menor também está associada ao aumento do tempo de perfusão diastólica que pode aumentar a perfusão coronária. No entanto, a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial e, por conseguinte, a diminuição do consumo miocárdico de oxigênio, parecem ser os mecanismos mais importantes para o alívio da angina e para a melhoria da tolerância ao exercício. Os β-bloqueadores também são valiosos no tratamento da isquemia silenciosa ou ambulatorial. Como não parece provocar dor, tal condição tende a ser detectada pelo aparecimento dos sinais eletrocardiográficos típicos da isquemia. A quantidade total de "tempo isquêmico" por dia é reduzida por meio da terapia a longo prazo com um β-bloqueador. Os agentes β-bloqueadores diminuem a mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio recente e melhoram a sobrevida, além de impedir o acidente vascular encefálico, nos pacientes com hipertensão. Estudos randomizados nos pacientes com angina estável mostraram melhores resultados e melhoria sintomática com os β-bloqueadores na comparação com os bloqueadores dos canais de cálcio.

Os efeitos indesejáveis dos agentes β-bloqueadores na angina incluem aumento do volume término-diastólico e do tempo de ejeção, os quais tendem a aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Esses efeitos deletérios dos agentes β-bloqueadores podem ser balanceados pelo uso concomitante de nitratos, conforme descrito adiante.

As contraindicações ao uso de β-bloqueadores são a asma e outras condições broncoespásticas, bradicardia grave, bloqueio atrioventricular, síndrome da bradicardia-taquicardia e insuficiência ventricular esquerda instável grave. As complicações potenciais englobam a fadiga, a tolerância ao exercício prejudicada, a insônia, os sonhos desagradáveis, o agravamento da claudicação e a disfunção erétil.

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS MAIS MODERNOS

Por causa da elevada prevalência da angina, novos fármacos são ativamente pesquisados para seu tratamento. Alguns dos fármacos ou grupos de fármacos atualmente sob pesquisa são listados na Tabela 12-6.

A **ranolazina** é um fármaco antianginoso mais moderno que parece agir ao reduzir uma corrente de sódio tardia (I_{Na}) que facilita a entrada de cálcio por meio do permutador de sódio-cálcio (ver Capítulo 13). A resultante redução na concentração intracelular de cálcio reduz a contratilidade e o trabalho

TABELA 12-6 Novos fármacos ou grupos de fármacos sob pesquisa para uso no tratamento de angina

Fármacos
Amilorida
Capsaicina
Agentes bradicárdicos diretos, como, por exemplo, ivabradina
Inibidores da corrente de sódio de inativação lenta, como, por exemplo, ranolazina
Moduladores metabólicos, como, por exemplo, trimetazidina
Doadores de óxido nítrico, como, por exemplo, L-arginina
Ativadores dos canais de potássio, como, por exemplo, nicorandil
Facilitadores da proteinocinase G, como, por exemplo, detanonoato
Inibidores da Rho cinase, como, por exemplo, fasudil
Sulfonilureias, como, por exemplo, glibenclamida
Tiazolidinedionas
Inibidores da vasopeptidase
Inibidores da xantina-oxidase, como, por exemplo, alopurinol

do coração. A ranolazina está aprovada para uso no tratamento de angina nos Estados Unidos.

Determinados moduladores metabólicos (p. ex., **trimetazidina**) são conhecidos como **inibidores da pFOX** porque inibem parcialmente a via de oxidação de ácidos graxos no miocárdio. Como o metabolismo se desloca para a oxidação de ácidos graxos no miocárdio isquêmico, aumenta a demanda de oxigênio por unidade de ATP produzida. A inibição parcial da enzima necessária para a oxidação dos ácidos graxos (3-cetoacila tiolase de cadeia longa, LC-3KAT) parece melhorar o estado metabólico do tecido isquêmico. (A ranolazina foi inicialmente designada para este grupo de agentes.) A trimetazidina não está aprovada para uso no tratamento de angina nos Estados Unidos. Um fármaco muito mais antigo, o **alopurinol**, representa outro tipo de modificador metabólico. O alopurinol inibe a xantina-oxidase (ver Capítulo 36), enzima que contribui para o estresse oxidativo e para a disfunção endotelial. Um recente estudo sugere que o alopurinol em dose alta prolonga o tempo de exercício nos pacientes com angina aterosclerótica.

Os chamados medicamentos *bradicárdicos*, bloqueadores dos canais de cálcio I_f relativamente seletivos (p. ex., **ivabradina**), reduzem a frequência cardíaca ao inibirem o canal de sódio ativado pela hiperpolarização no nodo sinoatrial. Nenhum outro efeito hemodinâmico significativo foi relatado. A ivabradina parece reduzir as crises anginosas com uma eficácia similar àquela dos bloqueadores dos canais de cálcio e dos β-bloqueadores. A falta de efeito sobre os músculos liso gastrintestinal e brônquico consiste em uma vantagem da ivabradina, sendo que se espera a aprovação da Food and Drug Administration.

As Rho cinases compreendem uma família de enzimas que inibem o relaxamento vascular e diversas funções de vários outros tipos celulares. A atividade excessiva de tais enzimas foi implicada no espasmo coronário, na hipertensão pulmonar, na apoptose e em outras condições. Os fármacos direcionados para a enzima foram, portanto, pesquisados quanto a possíveis aplicações clínicas. O **fasudil** é um inibidor de Rho cinase do músculo liso e reduz o vasospasmo coronário em cobaias. Nos estudos clínicos em pacientes com doença da artéria coronária, há melhoria do desempenho nos testes de esforço.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANGINA

Como a causa mais comum de angina é a doença aterosclerótica das coronárias (CAD), a terapia deve abordar as causas subjacentes da CAD, assim como os sintomas imediatos de angina. Além de reduzir a necessidade de terapia antianginosa, este tratamento primário mostrou reduzir os eventos cardíacos principais, como o infarto do miocárdio.

A terapia de primeira linha para a CAD depende da modificação dos fatores de risco, tais como fumo, hipertensão (ver Capítulo 11), hiperlipidemia (ver Capítulo 35), obesidade e depressão clínica. Além disso, os fármacos antiplaquetários (ver Capítulo 34) são muito importantes.

A terapia farmacológica específica para evitar o infarto do miocárdio e a morte consiste em agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, bloqueadores do receptor ADP, Capítulo 34) e agentes hipolipemiantes, em especial as estatinas (Capítulo 35). Sabe-se que a terapia agressiva com estatinas reduz a incidência e a gravidade da isquemia nos pacientes durante as provas de esforço e a incidência de eventos cardíacos (inclusive infarto e morte) nos estudos clínicos. Os inibidores da ECA também reduzem o risco de eventos cardíacos adversos nos pacientes em alto risco de CAD, embora não se tenha demonstrado de maneira consistente que exercem efeitos antianginosos. Nos pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, recomenda-se a terapia agressiva, consistindo de aplicação de *stent* coronário, fármacos hipolipemiantes, heparina e agentes antiplaquetários.

O tratamento da angina estabelecida e de outras manifestações da isquemia miocárdica inclui as medidas de correção previamente descritas, assim como o tratamento para evitar ou aliviar os sintomas. O tratamento dos sintomas baseia-se na redução da demanda miocárdica de oxigênio e no aumento do fluxo sanguíneo coronário para o miocárdio potencialmente isquêmico, visando restaurar o equilíbrio entre o aporte e a demanda de oxigênio do miocárdio.

Angina de esforço

Muitos estudos demonstraram que os nitratos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os β-bloqueadores aumentam o tempo de início da angina e da depressão de ST durante os testes de esteira nos pacientes com angina de esforço (Figura 12-5). Embora a tolerância ao exercício aumente, em geral não há alteração no limiar de angina, isto é, o produto da frequência/pressão em que ocorrem os sintomas.

Para a terapia de manutenção da angina estável crônica, os nitratos de ação prolongada, os agentes bloqueadores dos canais de cálcio ou os β-bloqueadores podem ser escolhidos; o fármaco de escolha depende da resposta de cada paciente.

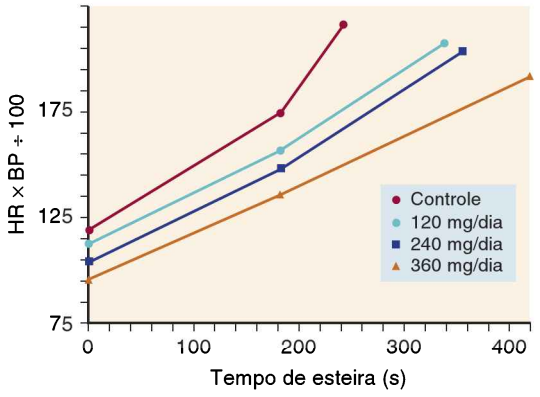


FIGURA 12-5 Efeitos do diltiazem sobre o produto (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica) em um grupo de 20 pacientes com angina de esforço. Em um estudo duplo-cego usando um protocolo padronizado, os pacientes foram testados em uma esteira durante o tratamento com placebo e três doses do fármaco. A frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PA) foram registradas com 180 segundos de exercício (pontos médios das linhas) e no momento do início dos sintomas anginosos (pontos mais à direita). Observe que o tratamento farmacológico diminuiu o produto em todos os tempos durante o exercício e prolongou o momento do aparecimento dos sintomas. (Dados de Lindenberg BS et al.: Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of angina. J Am Coll Cardiol 1983;2:1129. Usados com autorização do American College of Cardiology.)

TABELA 12-7 Efeitos de nitratos isolados e com β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio na angina de peito

	Nitratos isolados	β-Bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio	Nitratos combinados com β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio
Frequência cardíaca	*Aumento do reflexo*[1]	Diminuição	Diminuição
Pressão arterial	Diminuição	Diminuição	Diminuição
Volume término-diastólico	Diminuição	*Aumento*	Nenhum ou diminuição
Contratilidade	*Aumento do reflexo*[1]	Diminuição	Nenhum
Tempo de ejeção	Diminuição[1]	*Aumento*	Nenhum

[1]Reflexo barorreceptor.

Nota: Os efeitos indesejáveis são demonstrados em itálico.

Nos pacientes hipertensos, pode ser apropriada a monoterapia com β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio de liberação lenta ou de ação prolongada. Nos pacientes normotensos, podem ser adequados os nitratos de ação longa. Demonstrou-se que a combinação de um β-bloqueador com um bloqueador do canal de cálcio (p. ex., propranolol com nifedipino) ou dois bloqueadores dos canais de cálcio diferentes (p. ex., nifedipino e verapamil) é mais efetiva do que cada fármaco empregado isoladamente. Quando a resposta a um único fármaco é inadequada, um fármaco de uma classe diferente deve ser adicionado para maximizar a redução benéfica do trabalho cardíaco, enquanto minimiza os efeitos indesejáveis (Tabela 12-7). Alguns pacientes precisam de terapia com todos os três grupos de fármacos.

A revascularização cirúrgica [i.e., enxerto de derivação da artéria coronária (CABG)] e a revascularização baseada em cateter [i.e., intervenção coronária percutânea (PCI)] constituem os principais métodos de restauração imediata do fluxo sanguíneo coronário e aumento do aporte de oxigênio na angina instável ou clinicamente refratária.

Angina vasoespástica

Os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio são fármacos efetivos para aliviar e impedir os episódios isquêmicos nos pacientes com angina variante. Em aproximadamente 70% dos pacientes tratados com nitratos mais bloqueadores dos canais de cálcio, as crises de angina são abolidas por completo; em outros 20%, é obtida a redução acentuada da frequência dos episódios anginosos. A prevenção do espasmo da artéria coronária (com ou sem lesões ateroscleróticas fixas da artéria coronária) consiste no principal mecanismo para a resposta benéfica. Hoje, todos os bloqueadores dos canais de cálcio disponíveis parecem ser igualmente efetivos, e a escolha de um determinado fármaco deve depender do paciente. A revascularização cirúrgica e a angioplastia não estão indicadas nos pacientes com angina variante.

Angina instável e síndromes coronárias agudas

Nos pacientes com angina instável com episódios isquêmicos recorrentes em repouso, o mecanismo principal é a formação de trombo rico em plaquetas não oclusivo e recorrente. A terapia antiplaquetária agressiva com uma combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel está indicada. A heparina intravenosa ou a heparina de baixo peso molecular subcutânea também estão indicadas na maioria dos pacientes. Quando a intervenção coronária percutânea com aplicação de *stent* se faz necessária, devem ser acrescentados os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, como o abciximabe. Além disso, a terapia com nitroglicerina e β-bloqueadores deve ser considerada; os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser acrescidos nos casos refratários para o alívio da isquemia miocárdica. Também se deve iniciar a terapia primária com inibidor da ECA e agente hipolipemiante.

TRATAMENTO DA DOENÇA DA ARTÉRIA PERIFÉRICA (PAD) E CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE

A aterosclerose pode resultar em isquemia dos músculos periféricos, da mesma forma que a doença da artéria coronária provoca a isquemia cardíaca. A dor (claudicação) ocorre nos músculos esqueléticos, em especial nas pernas, durante o exercício e desaparece com o repouso. Embora a claudicação não constitua risco de vida imediato, a doença da artéria periférica está associada à mortalidade aumentada, pode limitar gravemente a tolerância aos exercícios e estar associada a úlceras isquêmicas crônicas e à suscetibilidade à infecção.

A claudicação intermitente resulta da obstrução do fluxo sanguíneo por ateromas nas grandes e médias artérias. O tratamento é direcionado principalmente para a reversão ou controle da aterosclerose e requer a medição e o controle da hiperlipidemia (ver Capítulo 35), hipertensão (ver Capítulo 11) e obesidade, a cessação do fumo e o controle do diabetes, quando presente. A fisioterapia e o treinamento com exercícios têm benefício comprovado. Os vasodilatadores convencionais não têm valor porque os vasos distais às lesões obstrutivas comumente já estão dilatados em repouso. Os medicamentos antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico ou o clopidogrel, são com frequência empregados para evitar a coagulação na região das placas. Dois fármacos são utilizados quase exclusivamente no tratamento da doença da artéria periférica. Acredita-se que a **pentoxifilina**, um derivado da xantina, atue ao reduzir a viscosidade do sangue, permitindo que ele flua com mais facilidade por regiões parcialmente obstruídas. O **cilostazol**, um inibidor da fosfodiesterase do tipo 3 (PDE3), é mal compreendido, mas pode ter efeitos antiplaquetários e vasodilatadores seletivos. Ambos os fármacos mostraram aumentar a tolerância aos esforços nos pacientes com claudicação grave. A angioplastia percutânea com aplicação de *stent* é com frequência eficaz nos pacientes com sinais e sintomas de isquemia clinicamente intratáveis.

RESUMO Fármacos usados na angina de peito

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
NITRATOS				
• Nitroglicerina	Libera óxido nítrico no músculo liso, o qual ativa a guanililciclase e aumenta o GMPc	Relaxamento do músculo liso, principalmente em vasos • Outros músculos lisos são relaxados, mas não de forma tão acentuada • A vasodilatação diminui o retorno venoso e o tamanho do coração • Pode aumentar o fluxo coronário em algumas regiões e na angina variante	Angina: Forma sublingual para os episódios agudos • Formas oral e transdérmica para a profilaxia • Forma IV para a síndrome coronária aguda	Alto efeito de primeira passagem, de modo que a dose sublingual é muito menor que a oral • A alta solubilidade em lipídeos garante a absorção rápida • *Toxicidade*: Hipotensão ortostática, taquicardia, cefaleia • *Interações:* Hipotensão sinérgica com os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (sildenafila, etc.)
• *Dinitrato de isossorbida: Muito similar à nitroglicerina, duração de ação ligeiramente maior*				
• *Mononitrato de isossorbida: Metabólito ativo do dinitrato; usado por via oral para a profilaxia*				
β-BLOQUEADORES				
• Propranolol	Antagonista competitivo não seletivo dos β-adrenorreceptores	Diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial • Diminuição da demanda miocárdica de oxigênio	Profilaxia da angina • Para outras aplicações, ver Capítulos 10, 11 e 13	Oral e parenteral, duração de ação de 4-6 horas • *Toxicidade*: Asma, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca aguda, sedação • *Interações:* Aditivo com todos os depressores cardíacos
• *Atenolol, metoprolol, outros: Bloqueadores β_1-seletivos, menos risco de broncospasmo, mas ainda significativo*				
• *Ver os Capítulos 10 e 11 para outros β-bloqueadores e suas aplicações*				
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO				
• Verapamil, diltiazem	Bloqueio não seletivo dos canais de cálcio do tipo L nos vasos e no coração	Resistência vascular, frequência cardíaca e força cardíaca reduzidas resultam em demanda de oxigênio diminuída	Profilaxia da angina, hipertensão, outros	Oral, IV, duração de 4-8 h • *Toxicidade:* Bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca aguda; constipação, edema • *Interações:* Aditivas com outros depressores cardíacos e fármacos hipotensores
• Nifedipino (uma di-hidropiridina)	Bloqueio dos canais de cálcio do tipo L vasculares > canais cardíacos	Semelhante ao verapamil e diltiazem; menos efeito cardíaco	Profilaxia da angina, hipertensão	Oral, duração de 4-6 h • *Toxicidade:* Hipotensão excessiva, taquicardia por reflexo barorreceptor • *Interações:* Aditivo com outros vasodilatadores
• *Outras di-hidropiridinas: Como o nifedipino, porém início mais lento e duração mais longa (até 12 h ou mais)*				
MISTAS				
• Ranolazina	Inibe a corrente de sódio tardia no coração • Também pode modificar a oxidação dos ácidos graxos	Reduz a demanda cardíaca de oxigênio • A modificação da oxidação dos ácidos graxos pode melhorar a eficiência da utilização cardíaca de oxigênio	Profilaxia da angina	Oral, duração de 6-8 h • *Toxicidade:* Prolongamento do intervalo QT, náuseas, constipação, tontura • *Interações:* Inibidores da CYP3A aumentam a concentração e a duração de ação da ranolazina
• *Ivabradina: Inibidor do marca-passo sinoatrial sob pesquisa; a redução da frequência cardíaca reduz a demanda de oxigênio*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



NITRATOS E NITRITOS

Dinitrato de isossorbida
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 30, 40 mg; comprimidos mastigáveis de 5 e 10 mg
Oral com liberação sustentada: comprimidos e cápsulas de 40 mg
Sublingual: comprimidos sublinguais de 2,5 e 5 mg

Mononitrato de isossorbida
Oral: comprimidos de 10 e 20 mg; liberação estendida: comprimidos de 30, 60 e 120 mg

Nitrito de amila
Inalante: cápsulas de 0,3 mL

Nitroglicerina
Sublingual ou bucal: comprimidos de 0,3, 0,4 e 0,6 mg; *spray* de aerossol com 0,4 mg/dose metrificada
Oral com liberação sustentada: cápsulas de 2,5, 6,5 e 9 mg
Parenteral: 5 mg/mL para administração IV; 100, 200 e 400 mc/mL em glicose para infusão IV
Placas transdérmicas: para a liberação em velocidade de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6 ou 0,8 mg/h
Pomada tópica: pomada com 20 mg/mL 2,5 cm, ou 25 mm, de pomada contêm cerca de 15 mg de nitroglicerina)

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Anlodipino
Oral: comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg

Clevidipino (aprovado apenas para uso em emergências hipertensivas)
Parenteral: 0,5 mg/mL para infusão IV

Diltiazem
Oral: comprimidos de 30, 60, 90, 120 mg
Oral com liberação sustentada: comprimidos ou cápsulas de 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 e 420 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Felodipino
Oral com liberação estendida: comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg

Isradipino
Oral: cápsulas de 2,5 e 5 mg
Oral com liberação controlada: comprimidos de 5 e 10 mg

Nicardipino
Oral: cápsulas de 20 e 30 mg
Oral com liberação sustentada: cápsulas de 30, 45 e 60 mg
Parenteral: 2,5 mg/mL

Nifedipino
Oral: cápsulas de 10 e 20 mg
Oral com liberação estendida: comprimidos de 30, 60 e 90 mg

Nisoldipino
Oral com liberação estendida: comprimidos de 8,5, 17, 25,5 e 34 mg

Verapamil
Oral: comprimidos de 40, 80, 120 mg
Oral com liberação sustentada: comprimidos ou cápsulas de 100, 120, 180 e 240 mg
Parenteral: 2,5 mg/mL para injeção

β-BLOQUEADORES

Ver Capítulo 10.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO

Ranolazina
Oral: comprimidos de liberação estendida de 500 e 1.000 mg

FÁRMACOS PARA A DISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafila
Oral: comprimidos de 20 (aprovado para uso na hipertensão arterial pulmonar), 25, 50 e 100 mg

Tadalafila
Oral: Comprimidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg (20 mg aprovado para uso na hipertensão pulmonar)

Vardenafila
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg

FÁRMACOS PARA A DOENÇA DA ARTÉRIA PERIFÉRICA

Cilostazol
Oral: comprimidos de 50 e 100 mg

Pentoxifilina
Oral: comprimidos de 400 mg de liberação controlada ou de liberação estendida

REFERÊNCIAS

Borer JS: Clinical effect of 'pure' heart rate slowing with a prototype If inhibitor: placebo-controlled experience with ivabradine. Adv Cardiol 2006; 43:54.

Carmichael P, Lieben J: Sudden death in explosives workers. Arch Environ Health 1963;7:50.

Chaitman BR: Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: Review of evidence from clinical trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9(Suppl 1):S47.

Chaitman BR et al.: Effects of ranolazine, with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. JAMA 2004;291:309.

Chen Z, Zhang J, Stamler JS: Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. Proc Nat Acad Sci 2002;99:8306.

DeWitt CR, Waksman JC: Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev 2004;23:223.

Fraker TD Jr, Fihn SD: 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 2007;50:2264.

Ignarro LJ et al.: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside, and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. J Pharmacol Exp Ther 1981;218:739.

Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ: Overview of the management of stable angina pectoris. UpToDate, 2010. http://www.uptodate.com.

Kast R et al.: Cardiovascular effects of a novel potent and highly selective asaindole-based inhibitor of Rho-kinase. Br J Pharmacol 2007;152:1070.

Lacinova L: Voltage-dependent calcium channels. Gen Physiol Biophys 2005;24(Suppl 1):1.

Mayer B, Beretta M: The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: News, views and troubles. Br J Pharmacol 2008;155:170.

McLaughlin VV et al.: Expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573.

Peng J, Li Y-J: New insights into nitroglycerin effects and tolerance: Role of calcitonin gene-related peptide. Eur J Pharmacol 2008; 586:9.

Pollack CV, Braunwald E: 2007 Update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Implications for emergency department practice. Ann Emerg Med 2008;51:591.

Saint DA: The cardiac persistent sodium current: An appealing therapeutic target? Br J Pharmacol 2008;153:1133.

Simmons M, Laham RJ: New therapies for angina pectoris. UpToDate, 2010. http://www.uptodate.com

Stone GW et al.: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Eng J Med 2011;364:226.

Triggle DJ: Calcium channel antagonists: clinical uses—past, present and future. Biochem Pharmacol 2007;74:1.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O caso descrito é típico da angina aterosclerótica estável. O tratamento dos episódios agudos deve incluir os comprimidos sublinguais ou nitroglicerina em *spray*, 0,4 a 0,6 mg. Pode-se esperar o alívio do desconforto em 2 a 4 minutos. Quando os episódios anginosos são frequentes, ou para evitar os episódios de angina, deve ser tentado em primeiro lugar um β-bloqueador, como o metoprolol. Quando há contraindicações ao uso de um β-bloqueador, é provável que um bloqueador de canal de cálcio de ação média ou longa, como verapamil, diltiazem ou anlodipino, seja efetivo.

CAPÍTULO 13

Medicamentos usados na insuficiência cardíaca

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 65 anos de idade desenvolveu falta de ar com o esforço, várias semanas depois de haver apresentado uma doença viral. A falta de ar é acompanhada por inchação dos pés e tornozelos e fadiga crescente. Ao exame físico, o homem demonstrou discreta falta de ar ao deitar, mas se sentiu melhor sentado ereto. O pulso é de 105 e regular, e a pressão arterial, de 90/60 mmHg. Seus pulmões mostram estertores em ambas as bases, e sua pressão venosa jugular está elevada. O fígado está aumentado, e há edema de 3+ nos tornozelos e pés. O ecocardiograma mostrou um coração dilatado com contração deficiente, e fração de ejeção ventricular esquerda de aproximadamente 20% (normal: 60%). A hipótese diagnóstica é de miocardiopatia dilatada secundária a uma infecção viral com insuficiência cardíaca de classe III, estágio C. Qual é o tratamento indicado?

A insuficiência cardíaca ocorre quando o débito cardíaco é inadequado ao provimento do oxigênio necessário para o corpo. É uma condição altamente letal, com taxa de mortalidade em 5 anos de aproximadamente 50%. A causa mais comum da insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é a doença da artéria coronária, consistindo a hipertensão também em um fator importante. Podem ser distinguidos dois tipos principais de insuficiência. Aproximadamente 50% dos pacientes mais jovens apresentam **insuficiência sistólica**, com ação de bombeamento mecânico (contratilidade) reduzida e fração de ejeção reduzida. O grupo remanescente apresenta **insuficiência diastólica**, na qual o enrijecimento e a perda do relaxamento adequado desempenham um papel importante na redução do enchimento e no débito cardíaco; a fração de ejeção pode estar normal ainda que o volume sistólico esteja muito reduzido. A proporção de pacientes com insuficiência diastólica aumenta com a idade. Como outras patologias cardiovasculares (em especial o infarto do miocárdio) têm sido tratadas de maneira mais efetiva, mais pacientes sobrevivem por tempo suficiente para que a insuficiência cardíaca se desenvolva, tornando a insuficiência cardíaca uma das patologias cardiovasculares com aumento real de prevalência.

A insuficiência cardíaca é uma doença progressiva que se caracteriza por uma redução gradual no desempenho cardíaco, pontuada em muitos casos por episódios de descompensação aguda, exigindo, com frequência, a hospitalização. Portanto, o tratamento é direcionado para duas metas algo distintas: (1) redução dos sintomas e da progressão o máximo possível durante períodos relativamente estáveis e (2) tratamento de episódios agudos da insuficiência descompensada. Tais fatores são discutidos em "Farmacologia clínica dos medicamentos empregados no tratamento da insuficiência cardíaca".

Embora se acredite que o defeito primário na insuficiência cardíaca sistólica inicial resida no maquinário de acoplamento de excitação-contração do coração, a condição clínica também envolve muitos outros processos e órgãos, inclusive o reflexo barorreceptor, o sistema nervoso simpático, os rins, a angiotensina II e outros peptídeos, a aldosterona e a apoptose das células cardíacas. O reconhecimento desses fatores resultou na evolução de diversas estratégias de tratamento farmacológico (Tabela 13-1).

Grandes estudos clínicos mostraram que a terapia direcionada para alvos não cardíacos é mais valiosa no tratamento a longo prazo da insuficiência cardíaca do que os agentes inotrópicos positivos tradicionais [glicosídeos cardíacos (digitálicos)]. Estudos extensos mostraram que os inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina, certos β-bloqueadores, antagonistas do receptor de aldosterona e a terapia combinada de hidralazina-nitrato constituem os únicos agentes em uso atual que realmente prolongam a vida nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Estas estratégias são uteis na insuficiência tanto sistólica quanto diastólica. Os fármacos inotrópicos positivos, por outro lado, são valiosos principalmente na insuficiência sistólica aguda. Os glicosídeos cardíacos também reduzem os sintomas na insuficiência cardíaca

* O autor agradece ao Dr. William W. Parmley, M.D., que foi coautor deste capítulo nas edições anteriores.

TABELA 13-1 Grupos de fármacos utilizados na insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca crônica	Insuficiência cardíaca aguda
Diuréticos	Diuréticos
Antagonistas do receptor de aldosterona	Vasodilatadores
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	β-agonistas
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Bipiridinas
β-bloqueadores	Peptídeo natriurético
Glicosídeos cardíacos	
Vasodilatadores	

sistólica crônica. Outros agentes inotrópicos positivos *reduziram* consistentemente a sobrevida na insuficiência crônica, e sua utilização é desencorajada.

Controle da contratilidade cardíaca normal

O vigor da contração do músculo cardíaco é determinado por inúmeros processos que levam ao movimento dos filamentos de actina e miosina no sarcômero cardíaco (Figura 13-1). Por fim, a contração resulta da interação do *ativador* cálcio (durante a sístole) com o sistema actina-troponina-tropomiosina, liberando assim a interação actina-miosina. Esse cálcio ativador é liberado do retículo sarcoplasmático (RS). A quantidade liberada depende da armazenada no RS e da quantidade do *ativador* cálcio que penetra na célula durante o platô do potencial de ação.

A. Sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio e outras modificações da proteína contrátil

Os determinantes da sensibilidade ao cálcio, isto é, a curva que relaciona o encurtamento das miofibrilas cardíacas à concentração citoplasmática de cálcio, são compreendidos de forma incompleta, mas se pode demonstrar que vários tipos de medicamentos afetam a sensibilidade ao cálcio *in vitro*. O **levosimendano** é o exemplo mais recente de medicamento que aumenta a sensibilidade ao cálcio (também inibe a fosfodiesterase) e reduz os sintomas em modelos de insuficiência cardíaca.

Recente relato sugere que um medicamento experimental, o **omecantiv mecarbil** (CK-1827452), altera a velocidade da transição da miosina de um estado de baixa ligação com a actina para um estado intensamente ligado à actina gerador de força. Estudos preliminares em modelos animais experimentais de insuficiência cardíaca indicam que este agente pode fornecer uma nova abordagem para o tratamento da insuficiência cardíaca em seres humanos. Os estudos clínicos estão em andamento.

B. Quantidade de cálcio liberada a partir do retículo sarcoplasmático

Uma pequena elevação no cálcio citoplasmático livre, produzida pelo influxo de cálcio durante o potencial de ação, dispara a abertura dos canais de cálcio sensíveis à rianodina e controladas pelo cálcio (RyR2) na membrana do RS cardíaco e a rápida liberação de uma grande quantidade de íon no citoplasma nas proximidades do complexo actina-troponina-tropomiosina. A quantidade liberada é proporcional à armazenada no RS e à do ativador cálcio que penetra na célula através da membrana celular. (A rianodina é um potente alcaloide vegetal inotrópico negativo que interfere na liberação do cálcio através dos canais do RS cardíaco.)

C. Quantidade de cálcio armazenada no retículo sarcoplasmático

A membrana do RS contém um transportador de captação de cálcio muito eficiente conhecido como Ca^{2+}-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA). Esta bomba mantém o cálcio citoplasmático livre em níveis muito reduzidos durante a diástole ao bombear o cálcio para dentro do RS. A SERCA é normalmente inibida pelo fosfolambano; a fosforilação do fosfolambano pela proteinocinase A (p. ex., por β-agonistas) remove tal inibição. Assim, a quantidade de cálcio sequestrada no RS é determinada, em parte, pela quantidade acessível a este transportador e pela atividade do sistema nervoso simpático. Por sua vez, isso depende do equilíbrio do influxo de cálcio (principalmente através dos canais de cálcio do tipo L na membrana regulados pela voltagem) e do efluxo de cálcio, a quantidade removida da célula (principalmente por meio do permutador de sódio-cálcio, um transportador na membrana celular). A quantidade de Ca^{2+} liberada a partir do RS depende da resposta dos canais RyR ao ativador Ca^{2+}.

D. Quantidade de cálcio disparador

A quantidade de cálcio disparador que penetra na célula depende da disponibilidade dos canais de cálcio da membrana e da duração de sua abertura. Conforme descrito nos Capítulos 6 e 9, os simpatomiméticos provocam um aumento no influxo de cálcio por meio de uma ação sobre esses canais. Em contrapartida, os bloqueadores dos canais de cálcio (ver Capítulo 12) reduzem o influxo e deprimem a contratilidade.

E. Atividade do permutador de sódio-cálcio

O antitransportador NCX utiliza o gradiente de sódio para movimentar o cálcio contra seu gradiente de concentração a partir do citoplasma para o espaço extracelular. As concentrações extracelulares desses íons são muito menos lábeis do que as concentrações intracelulares sob condições fisiológicas. A capacidade do permutador de sódio-cálcio de realizar o transporte depende bastante, assim, das concentrações intracelulares de ambos os íons, em especial do sódio.

F. Concentração intracelular de sódio e atividade da Na^+/K^+-ATPase

A Na^+/K^+-ATPase, ao remover o sódio intracelular, é o principal determinante da concentração de sódio na célula. O influxo de sódio através de canais regulados pela voltagem, que ocorre como uma parte normal de quase todos os potenciais de ação cardíacos, é outro determinante, embora a quantidade de sódio que entra com cada potencial de ação seja muito menor do que 1% do sódio intracelular total. A Na^+/K^+-ATPase parece ser o principal alvo da **digoxina** e de outros glicosídeos cardíacos.

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com muitas etiologias que pode envolver um ou ambos os ventrículos. O débito cardíaco geralmente está abaixo da faixa de normalidade

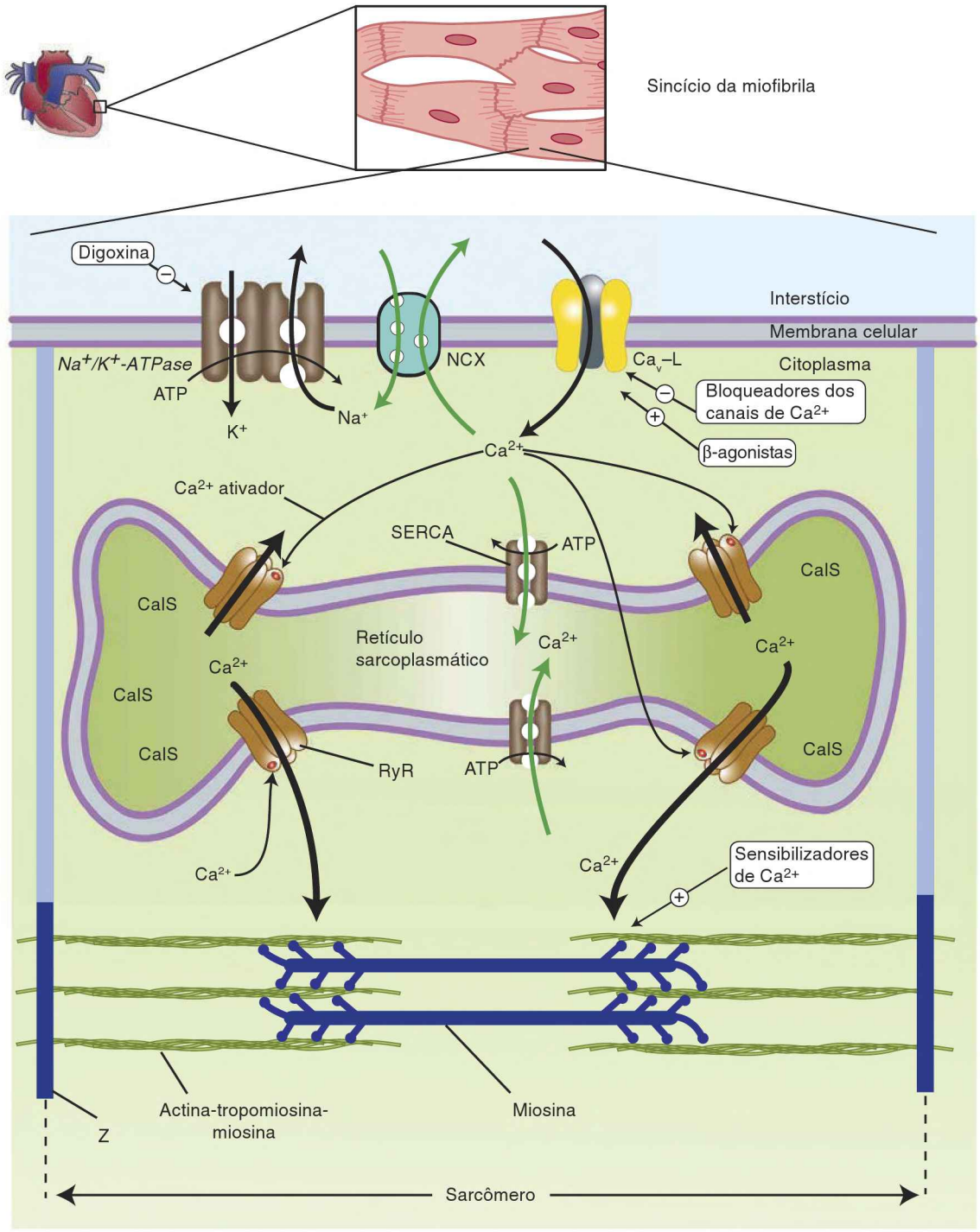


FIGURA 13-1 Diagrama esquemático de um sarcômero do músculo cardíaco, com os sítios de ação de diversos fármacos que modificam a contratilidade. A Na^+/K^+-ATPase, a bomba de sódio, é o sítio de ação dos glicosídeos cardíacos. O NCX é o transportador de sódio-cálcio. O Ca_v-L é o canal de cálcio do tipo L regulado pela voltagem. A SERCA (Ca^{2+}-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático) é uma ATPase do transportador de cálcio que bombeia o cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático (RS). O CalS é o cálcio ligado à calsequestrina. Uma proteína de ligação de Ca^{2+} de alta capacidade. O RyR (receptor de rianodina RyR2) é um canal de cálcio ativado pelo cálcio na membrana do RS, ativado para liberar o cálcio armazenado. Os sensibilizadores de cálcio agem no complexo actina-troponina-tropomiosina, onde o cálcio ativador gera a interação contrátil da actina e miosina. As setas escuras representam os processos que iniciam a contração ou sustentam o tônus basal. As setas verdes representam os processos que promovem o relaxamento.

(insuficiência de "baixo débito"). A disfunção sistólica, com débito cardíaco reduzido e fração de ejeção significativamente reduzida (< 45%; normal > 60%), é típica da insuficiência aguda, em especial daquela decorrente do infarto do miocárdio. Com frequência, a disfunção diastólica acontece como resultado da hipertrofia e do enrijecimento do miocárdio, sendo que, embora o débito cardíaco esteja reduzido, a fração de ejeção talvez esteja normal. A insuficiência cardíaca decorrente da

disfunção diastólica comumente não responde de ótima maneira aos agentes inotrópicos positivos.

A insuficiência de "alto débito" é uma forma rara de insuficiência cardíaca. Nessa patologia, as demandas do organismo são tão grandes que mesmo o débito cardíaco aumentado é insuficiente. A insuficiência de alto débito pode resultar do hipertireoidismo, beribéri, anemia e *shunts* arteriovenosos. Tal forma de insuficiência responde mal aos fármacos discutidos neste capítulo, devendo ser tratada por meio da correção da causa subjacente.

Os principais sinais e sintomas de todos os tipos de insuficiência cardíaca incluem a taquicardia, a tolerância diminuída aos esforços, a falta de ar e a cardiomegalia. Os edemas periférico e pulmonar (a congestão da insuficiência cardíaca congestiva) estão presentes com frequência, mas nem sempre. A tolerância diminuída aos esforços com rápida fadiga muscular é a principal consequência direta do débito cardíaco diminuído. As outras manifestações resultam de tentativas do organismo para compensar o defeito cardíaco intrínseco.

A compensação neuro-humoral (extrínseca) envolve dois mecanismos principais (previamente apresentados na Figura 6-7) — o sistema nervoso simpático e a resposta hormonal de renina-angiotensina-aldosterona — além de vários outros. Alguns dos aspectos deletérios, bem como benéficos, de tais respostas compensatórias são ilustrados na Figura 13-2. O reflexo barorreceptor parece ser redefinido, com uma menor sensibilidade à pressão arterial, nos pacientes com insuficiência cardíaca. Em consequência disso, o estímulo sensorial do barorreceptor para o centro vasomotor é reduzido mesmo em pressões normais; o efluxo simpático mostra-se aumentado, e o efluxo parassimpático, diminuído. O efluxo simpático aumentado causa taquicardia, contratilidade cardíaca aumentada e tônus vascular

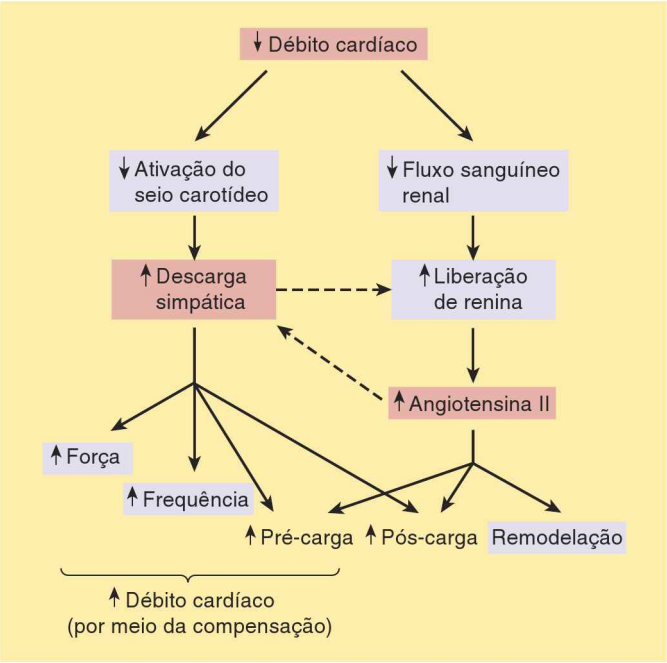


FIGURA 13-2 Algumas respostas compensatórias que acontecem durante a insuficiência cardíaca congestiva. Além dos efeitos demonstrados, a descarga simpática facilita a liberação de renina, e a angiotensina II aumenta a liberação de norepinefrina (noradrenalina) por meio das terminações nervosas simpáticas (*setas tracejadas*).

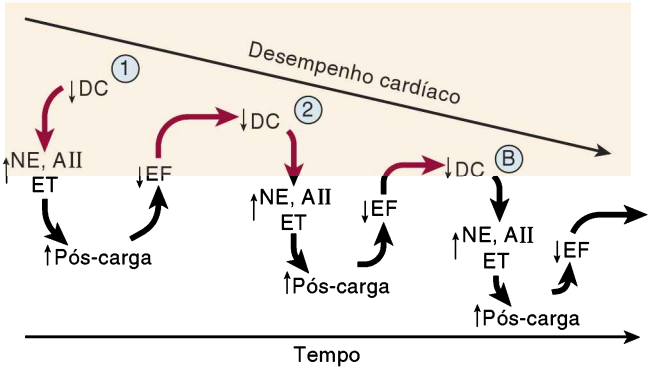


FIGURA 13-3 Espiral de progressão viciosa da insuficiência cardíaca. O débito cardíaco (DC) diminuído ativa a produção dos neuro-hormônios (NE, norepinefrina, AII, angiotensina II; ET endotelina), o que causa vasoconstrição e aumento da pós-carga. Isso reduz ainda mais a fração de ejeção (FE) e o DC, e o ciclo se repete. A espiral para baixo continua até que um novo estado de equilíbrio seja alcançado, no qual o DC é menor e a pós-carga é maior do que aquilo que é ótimo para a atividade normal. Os pontos 1, 2 e B rodeados por círculos representam os pontos das curvas de função ventricular mostrados na Figura 13-4.

aumentado.O tônus vascular é adicionalmente aumentado pela angiotensina II e pela endotelina, um vasoconstritor potente liberado pelas células endoteliais vasculares. A vasoconstrição aumenta a pós-carga, o que reduz ainda mais a fração de ejeção e o débito cardíaco. O resultado é um ciclo vicioso característico da insuficiência cardíaca (Figura 13-3). Os antagonistas neuro-humorais e os vasodilatadores reduzem a mortalidade por insuficiência cardíaca ao interromperem o ciclo e tornarem lenta a espiral para baixo.

Depois de uma exposição relativamente curta ao estímulo simpático aumentado, ocorrem as complexas alterações reguladoras para baixo no sistema efetor β_1-adrenorreceptor cardíaco-proteína G, as quais resultam em efeitos estimuladores diminuídos. Os receptores β_2 *não* são regulados para baixo e podem desenvolver o acoplamento aumentado à cascata do IP_3-DAG. Também foi sugerido que os receptores β_3 cardíacos (que não parecem ser regulados para baixo na insuficiência) podem mediar os efeitos inotrópicos *negativos*. A ativação β excessiva leva ao extravasamento do cálcio a partir do RS por meio dos canais RyR e contribui para o enrijecimento dos ventrículos e arritmias. A ativação β prolongada também aumenta as caspases, as enzimas responsáveis pela apoptose. A produção aumentada de angiotensina II leva à secreção aumentada de aldosterona (com retenção de sódio e água), à pós-carga aumentada e à remodelação do coração e dos vasos (discutida adiante). Outros hormônios são liberados, inclusive o peptídeo natriurético, a endotelina e a vasopressina (ver Capítulo 17). Dentro do coração, foram documentadas alterações induzidas pela insuficiência no manuseio do cálcio no RS pela SERCA e pelo fosfolambano; na função mitocondrial, a qual é crítica para a produção de energia no coração sobrecarregado, e nos canais iônicos, em especial os de potássio, que facilitam a arritmogênese, causa primária de morte na insuficiência cardíaca. A fosforilação dos canais RyR no RS aumenta e a desfosforilação reduz a liberação de Ca^{2+}. Estudos com animais indicam que a principal enzima responsável pela desfosforilação do RyR, a proteína fosfatase 1 (PP1), é regulada para cima

na insuficiência cardíaca. Essas alterações celulares propiciam muitos alvos potenciais para futuros fármacos.

O mecanismo compensatório intrínseco mais importante é a **hipertrofia do miocárdio**. Esse aumento na massa muscular ajuda a manter o desempenho cardíaco. Contudo, depois de um efeito benéfico inicial, a hipertrofia pode levar a alterações isquêmicas, ao comprometimento do enchimento diastólico e a alterações na geometria ventricular. **Remodelação** é o termo aplicado para a dilatação (diferente daquela decorrente do estiramento passivo) e a outras alterações estruturais que acontecem no miocárdio estressado. A remodelação inclui a proliferação de células do tecido conectivo, bem como de células miocárdicas anormais com algumas características biológicas dos miócitos fetais. Por fim, os miócitos no coração com insuficiência morrem em uma velocidade acelerada por meio da apoptose, deixando os miócitos remanescentes sujeitos a um estresse ainda maior.

Fisiopatologia do desempenho cardíaco

O desempenho cardíaco é uma função de quatro fatores principais:

1. **Pré-Carga:** Quando alguma medida do desempenho ventricular esquerdo, como o volume ou trabalho sistólico, é plotada como uma função da pressão de enchimento ventricular esquerdo ou do comprimento término-diastólico da fibra, a curva resultante é denominada de curva de função ventricular esquerda (Figura 13-4). O ramo ascendente (pressão de enchimento < 15 mmHg) representa a clássica relação de Frank-Starling descrita nos textos de fisiologia. Além de aproximadamente 15 mmHg, há um platô de desempenho. As pré-cargas maiores que a faixa de 20 a 25 mmHg resultam em congestão pulmonar. Conforme notado anteriormente, a pré-carga está normalmente aumentada na insuficiência cardíaca por causa do volume sanguíneo e tônus venoso aumentados. Como a curva de função do coração insuficiência é menor, o platô é atingido em valores muito menores de débito ou trabalho sistólico. O comprimento da fibra ou a pressão de enchimento aumentados elevam a demanda de oxigênio no miocárdio, conforme descrito no Capítulo 12. A redução da pressão de enchimento alta é a meta da restrição de sal e da terapia diurética na insuficiência cardíaca. Os fármacos venodilatadores (p. ex., nitroglicerina) também reduzem a pré-carga ao redistribuírem o sangue para longe do tórax, para dentro das veias periféricas.
2. **Pós-Carga:** A pós-carga é a resistência contra a qual o coração deve bombear o sangue, representada pela impedância aórtica e pela resistência vascular sistêmica. Conforme notado na Figura 13-2, à medida que o débito cardíaco diminui na insuficiência crônica, ocorre um aumento reflexo na resistência vascular sistêmica, mediado em parte pelo efluxo simpático aumentado e pelas catecolaminas circulantes e em parte pela ativação do sistema renina-angiotensina. A endotelina, um potente peptídeo vasoconstritor, também está envolvida. Isso configura o estágio para a utilização de fármacos que reduzem o tônus arteriolar na insuficiência cardíaca.
3. **Contratilidade:** O músculo cardíaco obtido por biópsia a partir de pacientes com insuficiência crônica de baixo débito demonstra uma redução na contratilidade intrínseca. À medida que a contratilidade diminui, há uma redução na velocidade do encurtamento muscular, na velocidade de desenvolvimento da pressão intraventricular (dP/dt) e no débito sistólico atingido (Figura 13-4). No entanto, o coração comumente ainda é capaz em algum aumento de todas essas medidas de contratilidade em resposta aos fármacos inotrópicos.
4. **Frequência cardíaca:** A frequência cardíaca é um determinante importante do débito cardíaco. À medida que a função intrínseca do coração diminui na insuficiência e que o volume sistólico diminui, um aumento na frequência cardíaca — através da ativação simpática dos β-adrenorreceptores — é o primeiro mecanismo compensatório que entra em ação para manter o débito cardíaco.

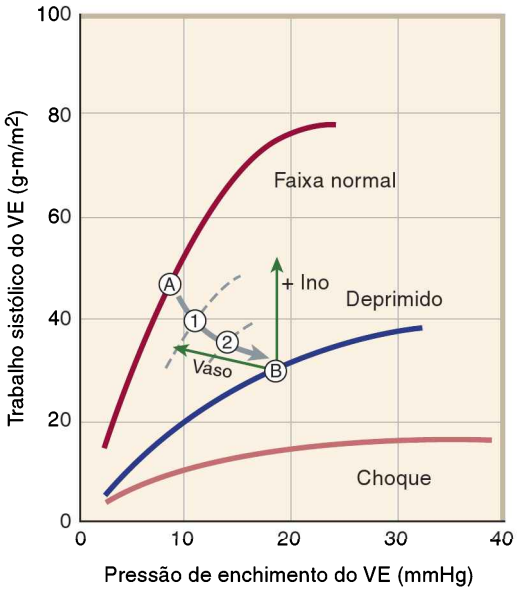


FIGURA 13-4 Relação do desempenho ventricular esquerdo (VE) com pressão de enchimento nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, uma importante causa de insuficiência cardíaca. A linha superior indica a faixa em indivíduos normais e saudáveis. Em um determinado nível do exercício, o coração opera em um ponto estável, o ponto A. Na insuficiência cardíaca, a função é desviada para baixo e para a direita, por meio dos pontos 1 e 2, alcançando por fim o ponto B. Um agente inotrópico positivo "puro" (+ Ino) moveria o ponto de atuação para cima ao aumentar o trabalho sistólico cardíaco. Um vasodilatador (Vaso) moveria o ponto para a esquerda ao reduzir a pressão de enchimento. Comumente a terapia bem-sucedida resulta em ambos os efeitos. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Swan HJC, Parmley WW: Congestive heart failure. In Sodeman WA, Sodeman TM (editors): *Pathologic Physiology*. Saunders, 1979.)

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

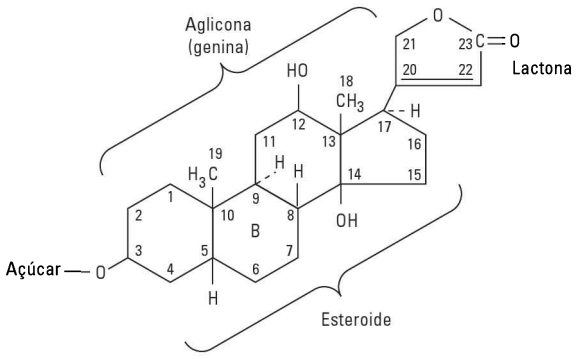
Embora o digitálico não seja o primeiro fármaco e nunca o único empregado na insuficiência cardíaca, começamos nossa discussão com este grupo porque os demais fármacos são debatidos em mais detalhes em outros capítulos.

DIGITÁLICOS

Digitálico é o nome genérico para a família de plantas que fornecem a maior parte dos **glicosídeos cardíacos** clinicamente úteis, por exemplo, digoxina. Esses vegetais são conhecidos há milhares de anos, mas eram utilizados de forma errática e com sucesso variável até 1785, quando William Withering, médico e botânico inglês, publicou uma monografia descrevendo os efeitos clínicos de um extrato da dedaleira púrpura (*Digitalis purpurea*, fonte importante desses agentes).

Bioquímica

Todos os glicosídeos cardíacos ou cardenolídeos — dos quais a **digoxina** é o protótipo — combinam um núcleo de esteroide ligado a um anel de lactona, na posição 17, e uma série de glicídeos no carbono 3 do núcleo. Como carecem de um grupamento facilmente ionizável, sua solubilidade não depende do pH. A digoxina é obtida a partir de *Digitalis lanata*, a dedaleira branca, mas muitos vegetais comuns (p. ex., oleandro, lírio do vale e a asclépia; algodãozinho do campo, capitão-de-sala) contêm glicosídeos cardíacos com propriedades similares.



Farmacocinética

A digoxina, o único glicosídeo cardíaco utilizado nos EUA, é absorvida em 65 a 80% depois da administração oral. A absorção de outros glicosídeos varia de zero a quase 100%. Uma vez presentes no sangue, todos os glicosídeos cardíacos são amplamente distribuídos para os tecidos, inclusive para o sistema nervoso central.

A digoxina não é extensamente metabolizada nos seres humanos; quase dois terços são excretados inalterados pelos rins. Sua depuração renal e proporcional à depuração da creatinina, com meia-vida de 36 a 40 horas nos pacientes com função renal normal. Estão disponíveis equações e nomogramas para ajuste da dosagem de digoxina nos pacientes com comprometimento renal.

Farmacodinâmica

A digoxina apresenta múltiplos efeitos cardiovasculares diretos e indiretos, com consequências tanto terapêuticas quanto tóxicas. Além disso, ela possui efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central e sobre o intestino.

Em nível molecular, todos os glicosídeos cardíacos úteis do ponto de vista terapêutico **inibem a Na^+/K^+-ATPase**, o transportador ligado à membrana com frequência chamado de **bomba de sódio** (Figura 13-1). Embora ocorram e tenham sensibilidade variada aos glicosídeos cardíacos, várias isoformas desta ATPase são altamente conservadas na evolução. A inibição do transportador durante a maior parte da faixa de dose foi extensamente documentada em todos os tecidos estudados. É provável que a ação inibitória seja responsável em grande parte pelo efeito terapêutico (inotropismo positivo), bem como pela principal toxicidade do digitálico. Os outros efeitos do digitálico em nível molecular foram estudados no coração e são debatidos adiante. O fato de existir um receptor para os glicosídeos cardíacos na bomba de sódio levou alguns pesquisadores a propor a existência de um esteroide endógeno semelhante ao digitálico, possivelmente a **ouabaína** ou **marinobufagenina**. Além disso, foram postuladas funções adicionais da Na^+/K^+-ATPase, envolvendo apoptose, crescimento e diferenciação celular, imunidade e metabolismo dos carboidratos.

A. Efeitos cardíacos

1. Efeitos mecânicos — Os glicosídeos cardíacos aumentam a contração do sarcômero cardíaco ao aumentarem a concentração de cálcio livre nas proximidades das proteínas contráteis durante a sístole. O aumento na concentração de cálcio resulta de um processo de duas etapas: em primeiro lugar, **aumento da concentração de sódio intracelular** por causa da inibição da Na^+/K^+-ATPase; em segundo lugar, relativa **redução da expulsão de cálcio** a partir da célula pelo transportador de sódio-cálcio (NCX na Figura 13-1) causado pelo aumento no sódio intracelular. O cálcio citoplasmático aumentado é sequestrado pela SERCA no RS para liberação posterior. Foram propostos outros mecanismos, mas não são bem sustentados.

O resultado global da ação das concentrações terapêuticas de um glicosídeo cardíaco é um nítido aumento na contratilidade cardíaca (Figura 13-5, traço mais inferior, painéis A e B). Em preparações de miocárdio isolado, as velocidades de desenvolvimento da tensão e do relaxamento são, ambas, aumentadas, com pouca ou nenhuma alteração no tempo até a tensão máxima. Esse efeito acontece no miocárdio normal e no miocárdio com insuficiência, mas, no paciente íntegro, as respostas são modificadas pelos reflexos cardiovasculares e pela fisiopatologia da insuficiência cardíaca.

2. Efeitos elétricos — Os efeitos do digitálico sobre as propriedades elétricas do coração são uma mistura de ações diretas e autônomas. As ações diretas sobre as membranas das células cardíacas seguem uma progressão bem definida: um prolongamento breve inicial do potencial de ação, seguido por encurtamento (principalmente da fase de platô). A diminuição na duração do potencial de ação é provavelmente a consequência da condutância aumentada ao potássio, provocada pelo cálcio intracelular aumentado (ver Capítulo 14). Todos esses efeitos podem ser observados em concentrações terapêuticas na ausência de toxicidade franca (Tabela 13-2).

Em concentrações mais elevadas, o potencial de membrana em repouso é reduzido (tornado menos negativo) como resultado da inibição da bomba de sódio e do potássio intracelular reduzido. À medida que a toxicidade progride, os pós-potenciais despolarizantes oscilantes aparecem após os potenciais de ação normalmente evocados (Figura 13-5, painel C). Os pós-potenciais (também conhecidos como **pós-despolarizações tardias**, DADs) estão associados à sobrecarga das reservas de cálcio intracelular e das oscilações na concentração do íon de cálcio intracelular livre. Quando atingem o limiar, os pós-potenciais geram potenciais de ação (**despolarizações prematuras**, "batimentos" ectópicos) que são acoplados aos potenciais de ação normais antecedentes. Quando os pós-potenciais no sistema condutor

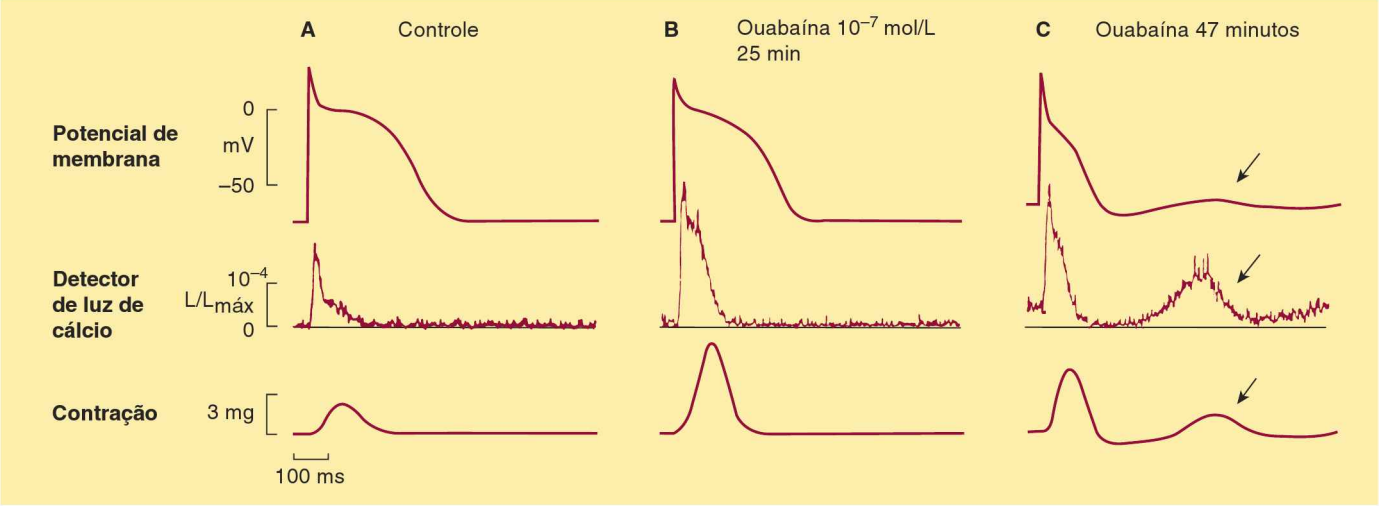


FIGURA 13-5 Efeitos de um glicosídeo cardíaco, a ouabaína, no tecido cardíaco isolado. O traçado superior mostra os potenciais de ação evocados durante o período de controle (painel **A**), no início da fase "terapêutica" (**B**), e, mais adiante, quando a intoxicação está presente (**C**). O traçado do meio mostra a luz (L) emitida pela proteína detectora de cálcio aequorina (em relação ao máximo possível, $L_{máx}$) e é grosseiramente proporcional à concentração de cálcio livre intracelular. O traçado do fundo registra a tensão provocada pelos potenciais de ação. A fase inicial da ação da ouabaína (painel **B**) mostra um discreto encurtamento do potencial de ação e um aumento acentuado na concentração de cálcio intracelular livre e na tensão contrátil. A fase tóxica (painel **C**) está associada à despolarização do potencial de repouso, a um acentuado encurtamento do potencial de ação e ao aparecimento de uma despolarização oscilatória, aumento no cálcio e contração (*setas*). (Dados não publicados gentilmente fornecidos por P. Hess e H. Gil Wier.)

de Purkinje assim alcançam regularmente o limiar, o bigeminismo é registrado no eletrocardiograma (Figura 13-6). Com a intoxicação adicional, cada potencial de ação provocado pelo pós-potencial gera por si mesmo um pós-potencial supralimiar, ocorrendo o estabelecimento de uma taquicardia autossustentada. Quando se permite a sua progressão, esta taquicardia pode deteriorar-se em fibrilação; no caso da fibrilação ventricular, a arritmia é rapidamente fatal, a menos que corrigida.

As ações autônomas dos glicosídeos cardíacos sobre o coração envolvem tanto o sistema parassimpático quanto o simpático. Na parte inferior da faixa de dosagem, predominam os efeitos parassimpatomiméticos cardiosseletivos. Na realidade, estes efeitos passíveis de bloqueio pela atropina contribuem com uma parcela significativa dos efeitos elétricos iniciais do digitálico (Tabela 13-2). Esta ação envolve a sensibilização dos barorreceptores, estimulação vagal central e facilitação da transmissão muscarínica na célula muscular cardíaca. Como a inervação colinérgica é muito mais rica nos átrios, tais ações afetam mais a função nodal atrioventricular e atrial do que a função ventricular ou de Purkinje. Alguns dos efeitos colinomiméticos são uteis no tratamento de determinadas arritmias. Em níveis tóxicos, o efluxo simpático é aumentado pelo digitálico. Tal efeito não é essencial para a intoxicação digitálica típica, mas sensibiliza o miocárdio e exagera todos os efeitos tóxicos do medicamento.

As manifestações cardíacas mais comuns da intoxicação digitálica incluem o ritmo juncional atrioventricular, as despolarizações ventriculares prematuras, o ritmo bigeminal e o bloqueio atrioventricular de segundo grau. No entanto, defende-se que o digitálico pode causar quase todas as arritmias.

B. Efeitos sobre outros órgãos

Os glicosídeos cardíacos afetam todos os tecidos excitáveis, inclusive o músculo liso e o sistema nervoso central. O trato gastrintestinal é o local mais comum da intoxicação digitálica fora do coração. Os efeitos incluem anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Esta toxicidade é causada em parte por efeitos diretos sobre o trato gastrintestinal e em parte por ações sobre o sistema nervoso central.

Os efeitos sobre o sistema nervoso central incluem a estimulação vagal e da zona de deflagrador de quimiorreceptores. Com menos frequência, a desorientação e as alucinações — em especial nos idosos — e os distúrbios visuais são percebidos. O último efeito pode incluir as aberrações da percepção de cores. A ginecomastia é um raro efeito reportado em homens que recebem digitálico.

TABELA 13-2 Efeitos da digoxina sobre as propriedades elétricas dos tecidos cardíacos

Tecido ou variável	Efeitos em dosagem terapêutica	Efeitos em dosagem tóxica
Nodo sinusal	↓ Frequência	↓ Frequência
Músculo atrial	↓ Período refratário	↓ Período refratário, arritmias
Nodo atrioventricular	↓ Velocidade de condução, ↑ período refratário	↓ Período refratário, arritmias
Sistema de Purkinje, músculo ventricular	Ligeira ↓ do período refratário	Extrassístoles, taquicardia, fibrilação
Eletrocardiograma	↑ Intervalo PR, ↓ intervalo QT	Taquicardia, fibrilação, parada em dosagem extremamente alta

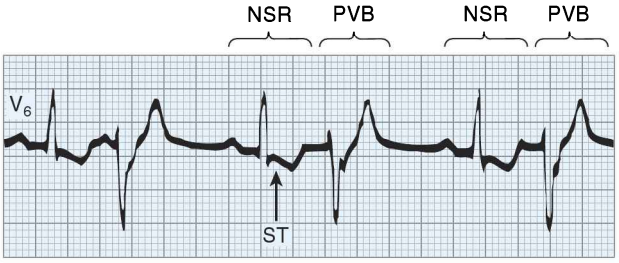


FIGURA 13-6 Registro eletrocardiográfico mostrando o bigeminismo induzido pelo digitálico. Os complexos marcados NSR são batimentos de ritmo sinusal normal; uma onda T invertida e o segmento ST deprimido estão presentes. Os complexos marcados PVB são batimentos ventriculares prematuros e manifestações eletrocardiográficas de despolarizações evocadas por pós-potenciais oscilatórios tardios conforme mostrado na Figura 13-5. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Lange, 1986.)

C. Interações com potássio, cálcio e magnésio

O potássio e o digitálico interagem de duas maneiras. Em primeiro lugar, inibem um ao outro na ligação com a Na^+/K^+-ATPase; portanto, a hiperpotassemia reduz as ações inibidoras da enzima dos glicosídeos cardíacos, enquanto a hipopotassemia facilita suas ações. Em segundo lugar, a automaticidade cardíaca anormal é inibida pela hiperpotassemia (ver Capítulo 14). Portanto, o K^+ extracelular moderadamente aumentado reduz os efeitos do digitálico, em especial os tóxicos.

O íon de cálcio facilita as ações tóxicas dos glicosídeos cardíacos ao acelerar a sobrecarga das reservas de cálcio intracelulares que parecem ser responsáveis pela automaticidade anormal induzida pelo digitálico. Por conseguinte, a hipercalcemia aumenta o risco de arritmia induzida por digitálico. Os efeitos do íon de magnésio são opostos àqueles do cálcio. Essas interações obrigam a cuidadosa avaliação dos eletrólitos séricos nos pacientes com arritmias induzidas por digitálico.

OUTROS MEDICAMENTOS INOTRÓPICOS POSITIVOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A **istaroxima** é um derivado esteroide sob pesquisa, o qual aumenta a contratilidade ao inibir a Na^+/K^+-ATPase (como os glicosídeos cardíacos), mas, além disso, facilita o sequestro do Ca^{2+} pelo RS. A última ação pode tornar o medicamento menos arritmogênico do que a digoxina. A istaroxima está em estudos clínicos de fase 2.

Os medicamentos que inibem as **fosfodiesterases**, a família de enzimas que inativam o AMPc e o GMPc, têm sido há muito empregados na terapia da insuficiência cardíaca. Embora tenham efeitos inotrópicos positivos, grande parte de seus benefícios parece derivar da vasodilatação, conforme discutido adiante. As bipiridinas **inanrinona** e **milrinona** constituem os agentes mais bem-sucedidos encontrados até o momento, mas sua utilidade é limitada. O **levosimendano**, fármaco que sensibiliza o sistema troponina ao cálcio, também parece inibir a fosfodiesterase e causar alguma vasodilatação além de ter efeitos inotrópicos. Alguns estudos clínicos sugerem que este fármaco pode ser útil nos pacientes com insuficiência cardíaca, tendo sido foi aprovado em alguns países (não nos Estados Unidos). Um grupo de estimulantes do β-adrenorreceptor também foi empregado como substituto do digitálico, mas pode aumentar a mortalidade (ver adiante).

BIPIRIDINAS

A **inanrinona** (previamente denominada de anrinona) e a **milrinona** são compostos bipiridínicos que inibem a isozima 3 da fosfodiesterase (PDE-3). São ativas por via oral, assim como por via parenteral, mas somente estão disponíveis nas formas parenterais. Possuem meias-vidas de eliminação de 3 a 6 horas, sendo 10 a 40% excretados na urina.

Farmacodinâmica

As bipiridinas aumentam a contratilidade miocárdica ao aumentarem o influxo de cálcio no coração durante o potencial de ação; também podem alterar os movimentos intracelulares do cálcio ao influenciarem o RS. Apresentam um importante efeito vasodilatador. A inibição da fosfodiesterase resulta em um aumento do AMPc e da contratilidade e vasodilatação.

A toxicidade da inanrinona inclui náuseas e vômitos; as arritmias, a trombocitopenia e as alterações de enzimas hepáticas também foram reportadas em um número significativo de pacientes. Este fármaco foi retirado do mercado em alguns países. Parece haver menor probabilidade de a milrinona provocar toxicidade na medula óssea e fígado do que a inanrinona, mas causa arritmias. A inanrinona e a milrinona são atualmente utilizadas apenas por via intravenosa e em casos de insuficiência cardíaca aguda ou exacerbação grave da insuficiência cardíaca crônica.

AGONISTAS DO β-ADRENORRECEPTOR

A farmacologia geral destes agentes é discutida no Capítulo 9. O agonista β_1-seletivo que tem sido mais amplamente utilizado nos pacientes com insuficiência cardíaca é a **dobutamina**. Este fármaco parenteral produz um aumento no débito cardíaco juntamente com uma diminuição na pressão de enchimento ventricular. Alguma taquicardia e um aumento no consumo miocárdico de oxigênio foram reportados. Portanto, o potencial de produção de angina ou arritmias em pacientes com doença da artéria coronária é significativo, assim como é a taquifilaxia que acompanha o uso de qualquer estimulante β. A infusão intermitente de dobutamina beneficia alguns pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

A dopamina também foi usada no tratamento da insuficiência cardíaca aguda e pode ser particularmente valiosa quando há necessidade de elevar a pressão arterial.

MEDICAMENTOS SEM EFEITOS INOTRÓPICOS POSITIVOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estes agentes — que não são fármaco inotrópicos positivos — constituem as terapias de primeira linha para a insuficiência

cardíaca crônica. Os fármacos mais comumente utilizados são diuréticos, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona e β-bloqueadores (Tabela 13-1). Na insuficiência aguda, os diuréticos e os vasodilatadores desempenham papéis importantes.

DIURÉTICOS

Os diuréticos, em especial a furosemida, são os fármacos de escolha na insuficiência cardíaca, discutidos em detalhes no Capítulo 15. Não possuem efeito direto sobre a contratilidade cardíaca; seu principal mecanismo de ação na insuficiência cardíaca consiste em reduzir a pressão venosa e a pré-carga ventricular. Isso resulta na diminuição da retenção de sal e água e edema e dos seus sintomas. A redução do tamanho cardíaco, que leva à melhoria da eficiência da bomba, é da maior importância na insuficiência sistólica. A **espironolactona** e a **eplerenona**, os diuréticos antagonistas da aldosterona (ver Capítulo 15), apresentam o benefício adicional de diminuir a morbidade e a mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca grave que também recebem inibidores da ECA e outras terapias padronizadas. Um possível mecanismo para este benefício reside em acumular a evidência de que a aldosterona também pode causar fibrose miocárdica e vascular e disfunção dos barorreceptores, além de seus efeitos renais.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA, BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA E AGENTES CORRELATOS

Os inibidores da ECA, como o **captopril**, são apresentados no Capítulo 11 e discutidos novamente no Capítulo 17. Estes fármacos versáteis reduzem a resistência periférica e, portanto, a pós-carga; também reduzem a retenção de sal e água (ao diminuírem a secreção de aldosterona) e, assim, a pré-carga. A redução nos níveis teciduais de angiotensina também reduz a atividade simpática por meio da diminuição dos efeitos pré-sinápticos da angiotensina sobre a liberação de norepinefrina. Por fim, estes fármacos reduzem a remodelação a longo prazo do coração e dos vasos, um efeito que pode ser responsável pela redução observada na mortalidade e morbidade (ver "Farmacologia clínica").

Os bloqueadores do receptor AT_1 de angiotensina, como o **losartano** (ver Capítulos 11 e 17), parecem ter efeitos benéficos similares, porém mais limitados. Os bloqueadores do receptor de angiotensina devem ser considerados em pacientes intolerantes dos inibidores da ECA por causa da tosse incessante. Em alguns estudos, o **candesartano** foi benéfico quando *adicionado* a um inibidor da ECA.

O **alisquireno**, um inibidor renal recentemente aprovado para a hipertensão, está em estudos clínicos no tratamento da insuficiência cardíaca. Os resultados preliminares sugerem uma eficácia similar àquela dos inibidores da ECA.

VASODILATADORES

Os vasodilatadores são efetivos na insuficiência cardíaca aguda porque proporcionam uma redução na pré-carga (através da venodilatação) ou na pós-carga (por meio da dilatação arteriolar) ou ambas. Alguma evidência sugere que o uso por longo prazo de hidralazina e dinitrato de isossorbida também pode reduzir a remodelação danosa do coração.

Uma forma sintética do peptídeo endógeno, o peptídeo natriurético cerebral (BNP), está aprovada para uso no tratamento da insuficiência cardíaca aguda (não crônica), como **nesitirida**. Este produto recombinante aumenta o GMPc nas células musculares lisas e reduz o tônus venoso e arteriolar em preparações experimentais. Ele também provoca a diurese. O peptídeo possui uma meia-vida curta de aproximadamente 18 minutos e é administrado como uma dose intravenosa em bolo, seguida por infusão contínua. A hipotensão excessiva é o efeito colateral mais comum. Os relatos de lesão renal significativa e mortes resultaram em advertências adicionais em relação a este agente, que deve ser empregado com grande cautela.

As concentrações plasmáticas do BNP *endógeno* se elevam na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca e se correlacionam com a gravidade. A medição do BNP plasmático tornou-se um teste diagnóstico ou prognóstico útil em alguns centros.

Os peptídeos correlatos incluem o peptídeo natriurético atrial (ANP) e a urodilatina, um peptídeo similar produzido no rim. A **carperitida** e a **ularitida**, respectivamente, são análogos sintéticos destes peptídeos endógenos sob pesquisa e estão em estudos clínicos (ver Capítulo 15).

A **bosentana** e a **tezosentana**, inibidores competitivos da endotelina ativos por via oral (ver Capítulo 17), mostraram ter alguns benefícios em modelos experimentais com animais com insuficiência cardíaca, mas os resultados nos estudos com seres humanos foram desapontadores. A bosentana está aprovada para uso na hipertensão pulmonar (ver Capítulo 11). Possui efeitos teratogênicos e hepatotóxicos significativos.

BLOQUEADORES DO β-ADRENORRECEPTOR

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca crônica respondem favoravelmente a determinados β-bloqueadores apesar de estes fármacos poderem precipitar a descompensação aguda da função cardíaca (ver Capítulo 10). Estudos com **bisoprolol, carvedilol, metoprolol** e **nebivolol** mostraram uma redução na mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave estável, mas este efeito não foi percebido com outro β-bloqueador, o bucindolol. Uma compreensão plena da ação benéfica do bloqueio β está ausente, mas os mecanismos sugeridos incluem a atenuação dos efeitos colaterais de altas concentrações de catecolaminas (inclusive a apoptose), a regulação para maior dos receptores β, a frequência cardíaca diminuída e a remodelação reduzida por meio da inibição da atividade mitogênica das catecolaminas.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS EMPREGADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica especificam quatro estágios no desenvolvimento

TABELA 13-3 Classificação e tratamento da insuficiência cardíaca crônica

Estágio da ACC/AHA[1]	Classe da NYHA[2]	Descrição	Tratamento
A	Pré-insuficiência	Nenhum sintoma, mas os fatores de risco estão presentes[3]	Tratar a obesidade, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, etc.
B	I	Sintomas com o exercício intenso	IECA/ARB, β-bloqueador, diurético
C	II/III	Sintomas com o exercício acentuado (classe II) ou brando (classe III)	Acrescentar o antagonista da aldosterona, digoxina; CRT, hidralazina/nitrato[4]
D	IV	Sintomas graves em repouso	Transplante, LVAD

[1] Classificação do *American College of Cardiology/American Heart Association*

[2] Classificação da *New York Heart Association*.

[3] Os fatores de risco incluem hipertensão, infarto do miocárdio, diabetes.

[4] Para populações selecionadas, como, por exemplo, negros.

IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARB, bloqueador do receptor de angiotensina; CRT, terapia de ressincronização cardíaca; LVAD, dispositivo de assistência ventricular esquerda.

desta doença (Tabela 13-3). Os pacientes no estágio A estão em alto risco por causa de outra doença, mas não apresentam sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca. Os pacientes em estágio B apresentam evidência de cardiopatia estrutural, mas sem sintomas de insuficiência cardíaca. Os pacientes em estágio C possuem cardiopatia estrutural e sintomas de insuficiência, sendo que os sintomas são responsivos à terapia comum. Os pacientes no estágio D apresentam insuficiência cardíaca refratária à terapia comum, sendo necessárias intervenções especiais (terapia de ressincronização, transplante).

Quando o estágio C é alcançado, a gravidade da insuficiência cardíaca comumente é descrita de acordo com uma escala idealizada pela New York Heart Association. A insuficiência de classe I está associada à ausência de limitações sobre as atividades comuns, e os sintomas se manifestam apenas com o esforço maior do que o habitual. A classe II caracteriza-se por discreta limitação das atividades, resultando em fadiga e palpitações durante a atividade física comum. A insuficiência de classe III resulta em ausência de sintomas em repouso, mas a fadiga, a falta de ar e a taquicardia acontecem durante a atividade física abaixo do comum. A classe IV está associada a sintomas mesmo quando o paciente está em repouso.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

As principais etapas no tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica são delineadas na Tabela 13-3. A atualização de 2009 das diretrizes da ACC/AHA de 2005 sugere que o tratamento de pacientes em alto risco (estágios A e B) deve ser focalizado no controle de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, quando presente. Quando os sinais e os sintomas da insuficiência estão presentes, o estágio C foi alcançado, devendo ser iniciado o tratamento ativo da insuficiência.

REMOÇÃO DE SÓDIO

A remoção do sódio — por restrição do sal na dieta e um diurético — constitui a base no tratamento da insuficiência cardíaca sintomática, em especial quando há presença de edema. Na insuficiência muito branda, um diurético **tiazídico** pode ser experimentado, mas um agente de alça, como a **furosemida**, comumente se faz necessário. A perda de sódio causa perda secundária de potássio, a qual é particularmente perigosa quando o paciente deve receber digitálico. A hipopotassemia pode ser tratada com suplementação de potássio ou por meio da adição de um inibidor da ECA ou de um diurético poupador de potássio, como a espironolactona. A espironolactona ou a eplerenona devem ser provavelmente consideradas em todos os pacientes com insuficiência cardíaca moderada ou grave, pois ambas parecem reduzir a morbidade e a mortalidade.

INIBIDORES DA ECA E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, mas sem edema, um inibidor da ECA deve ser o primeiro fármaco utilizado. Vários grandes estudos mostraram claramente que os inibidores da ECA são superiores ao placebo e aos vasodilatadores, devendo ser considerados, juntamente com os diuréticos, como terapia de primeira linha para a insuficiência cardíaca crônica. No entanto, os inibidores da ECA não podem substituir a digoxina nos pacientes que já recebem o glicosídeo porque os pacientes desprovidos de digoxina apresentam deterioração enquanto estão sob terapia com inibidor da ECA.

Ao reduzirem a pré-carga e a pós-carga nos pacientes assintomáticos, os inibidores da ECA (p. ex., **enalapril**) tornam mais lento o progresso da dilatação ventricular e, dessa maneira, também a espiral para baixo da insuficiência cardíaca. Por conseguinte, os inibidores da ECA são benéficos em todos os subgrupos de pacientes — desde os assintomáticos até aqueles com insuficiência crônica grave. Esse benefício parece ser um efeito da classe; isto é, todos os inibidores da ECA parecem efetivos.

Os bloqueadores do receptor AT_1 de angiotensina II (ARBs, p. ex., **losartano**) produzem efeitos hemodinâmicos benéficos similares aos dos inibidores da ECA. No entanto, grandes estudos clínicos sugerem que os bloqueadores do receptor de angiotensina são mais bem reservados para os pacientes que não conseguem tolerar os inibidores da ECA (comumente por causa da tosse).

VASODILATADORES

Os fármacos vasodilatadores podem ser divididos em dilatadores arteriolares seletivos, dilatadores venosos e fármacos com efeitos vasodilatadores não seletivos. A escolha do agente deve

basear-se nos sinais, sintomas e medições hemodinâmicas do paciente. Dessa maneira, nos pacientes com pressões de enchimento elevadas nos quais o sintoma principal é a dispneia, os dilatadores venosos como os **nitratos** de ação longa serão mais valiosos na redução das pressões de enchimento e nos sintomas de congestão pulmonar. Nos pacientes em que a fadiga decorrente do baixo débito ventricular esquerdo é um sintoma primário, um dilatador arteriolar, como a **hidralazina**, pode ser valioso em aumentar o débito cardíaco anterógrado. Na maioria dos pacientes com insuficiência crônica grave que responde mal a outra terapia, o problema comumente envolve tanto as pressões de enchimento elevadas quanto o débito cardíaco reduzido. Nessas circunstâncias, a dilatação de arteríolas e veias se faz necessária. Em um estudo com pacientes negros que já recebiam inibidores da ECA, a adição da hidralazina e do dinitrato de isossorbida reduziu a mortalidade. Em consequência, uma combinação fixa destes dois agentes foi disponibilizada como dinitrato de isossorbida/hidralazina, atualmente aprovada para uso apenas em negros.

β-BLOQUEADORES E BLOQUEADORES DOS CANAIS IÔNICOS

Estudos da terapia com β-bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca baseiam-se na hipótese de que a taquicardia excessiva e os efeitos colaterais dos altos níveis de catecolaminas sobre o coração contribuem para o curso deletério da insuficiência cardíaca. Os resultados indicam claramente que esta terapia é benéfica quando iniciada com cautela em doses baixas, ainda que o bloqueio agudo dos efeitos de sustentação das catecolaminas possa agravar a insuficiência cardíaca. Vários meses de terapia podem ser necessários antes que se observe a melhoria; comumente, consiste em uma discreta elevação na fração de ejeção, de frequência cardíaca mais lenta e da redução nos sintomas. Conforme notado, nem todos os β-bloqueadores se mostraram úteis, mas se demonstrou que o **bisoprolol**, o **carvedilol**, o **metoprolol** e o **nebivolol** reduzem a mortalidade.

Em contraste, os fármacos bloqueadores do cálcio parecem não ter uma função no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Seus efeitos depressores sobre o coração podem agravar a doença. Por outro lado, tornar mais lenta a frequência cardíaca com a **ivabradina** (um bloqueador I_f, ver Capítulo 12) parece benéfico.

Digitálicos

A **digoxina** está indicada nos pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Comumente, ela é administrada apenas quando os diuréticos e os inibidores da ECA fracassaram no controle dos sintomas. Apenas cerca de 50% dos pacientes com ritmo sinusal normal (em geral aqueles com disfunção sistólica documentada) apresentam alívio da insuficiência cardíaca a partir do digitálico. Os melhores resultados são obtidos nos pacientes com fibrilação atrial. Quando se toma a decisão de usar um glicosídeo cardíaco, a digoxina é escolhida na maioria dos casos (é o único disponível nos Estados Unidos). Quando os sintomas são brandos, a impregnação (digitalização) lenta com 0,125 a 0,25 mg por dia é mais segura e tão efetiva quanto o método rápido (0,5 a 0,75 mg a cada 8 horas para três doses, seguido por 0,125 a 0,25 mg por dia).

Pode ser difícil determinar o nível ótimo do efeito digitálico. Infelizmente, os efeitos tóxicos podem acontecer antes que se detecte o ponto final terapêutico. A medição dos níveis de digoxina no plasma é útil nos pacientes que parecem resistentes ou sensíveis; um nível de 1 ng/mL ou menos se mostra apropriado.

Como possui um efeito inotrópico positivo moderado, porém persistente, o digitálico pode, em teoria, reverter todos os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Embora o efeito global do fármaco sobre a mortalidade seja misto, reduz a hospitalização e as mortes por insuficiência cardíaca progressiva à custa de um aumento na morte súbita. É importante notar que a taxa de mortalidade se mostra reduzida nos pacientes com concentrações séricas de digoxina inferiores a 0,9 mg/mL, mas está aumentada naqueles com níveis de digoxina acima de 1,5 ng/mL.

Outros usos clínicos dos digitálicos

O digitálico é útil no tratamento de arritmias atriais por causa de seus efeitos parassimpatomiméticos cardiosseletivos. No *flutter* e fibrilação atriais, o efeito depressor do fármaco sobre a condução atrioventricular ajuda a controlar uma frequência ventricular excessivamente alta. O digitálico também foi empregado no controle das taquicardias atrial paroxística e nodal atrioventricular. Atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio e a adenosina são preferidos em tal aplicação. A digoxina está explicitamente contraindicada nos pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e com fibrilação atrial (ver Capítulo 14).

Toxicidade

Apesar de seus benefícios limitados e dos perigos reconhecidos, o digitálico ainda é bastante empregado, e a intoxicação, comum. A terapia para a intoxicação manifestada, como alterações visuais ou distúrbios gastrintestinais, geralmente não requer mais que a redução da dose do fármaco. Quando a arritmia cardíaca se faz presente e pode ser atribuída ao digitálico, há necessidade de terapia mais vigorosa. Os níveis séricos de digitálico e potássio e o eletrocardiograma sempre devem ser monitorados durante a terapia com intoxicação digitálica significativa. O estado eletrolítico deve ser corrigido quando anormal (ver anteriormente). A monitoração dos níveis de potássio é particularmente importante nos pacientes sob diálise renal.

Na intoxicação digitálica grave, o potássio sérico já estará elevado no momento do diagnóstico (por causa da perda de potássio do compartimento intracelular do músculo esquelético e de outros tecidos). Além disso, a automaticidade tende a ser deprimida, e os agentes antiarrítmicos administrados neste quadro podem levar à parada cardíaca. Estes pacientes são mais bem tratados com a inserção imediata de um cateter de marca-passo cardíaco temporário e com a administração de anticorpos para digitálico (**digoxina imune FAB**). Os anticorpos reconhecem a digitoxina e os glicosídeos cardíacos de muitos outros vegetais, além da digoxina. São extremamente úteis na reversão da intoxicação grave com a maioria dos glicosídeos.

Com frequência, as arritmias induzidas por digitálicos são agravadas pela cardioversão; esta terapia deve ser reservada para a fibrilação ventricular quando a arritmia é induzida por glicosídeo.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Os pacientes com ritmo sinusal normal e um amplo intervalo QRS, por exemplo, maior que 120 ms, apresentam a sincronização

comprometida da contração ventricular direita e esquerda. A sincronização deficiente da contração ventricular resulta em débito cardíaco diminuído. A ressincronização, com marca-passo ventricular esquerdo ou biventricular, mostrou reduzir a mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica que já recebiam a terapia conservadora ótima.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIASTÓLICA

Muitos estudos clínicos foram realizados em pacientes com disfunção sistólica, de modo que é escassa a evidência em relação à superioridade ou inferioridade dos medicamentos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A maior parte dos especialistas sustenta o uso dos grupos de fármacos anteriormente descritos, e o estudo SENIORS 2009 sugere que o nebivolol é efetivo na insuficiência tanto sistólica quanto diastólica. O controle da hipertensão é particularmente importante, devendo-se considerar a revascularização quando a doença da artéria coronária está presente. A taquicardia limita o tempo de enchimento; portanto, os fármacos bradicárdicos podem ser particularmente úteis, pelo menos na teoria.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

A insuficiência cardíaca aguda ocorre com frequência em pacientes com insuficiência crônica. Estes episódios comumente estão associados a esforço aumentado, emoção, ingestão excessiva de sal, falta de adesão à terapia medicamentosa ou aumento da demanda metabólica ocasionado por febre, anemia, etc. Uma causa particularmente comum e importante da insuficiência aguda — com ou sem insuficiência cardíaca — é o infarto agudo do miocárdio.

Os pacientes com infarto agudo do miocárdio são mais bem tratados com revascularização de emergência, usando a angioplastia coronária e um *stent* ou agente trombolítico. Mesmo com a revascularização, a insuficiência aguda pode desenvolver-se nestes pacientes. Muitos dos sinais e sintomas de insuficiência aguda e crônica são idênticos, mas suas terapias divergem por causa da necessidade da resposta mais rápida e da frequência e gravidade relativamente maiores da congestão vascular pulmonar na forma aguda.

As medições da pressão arterial, débito cardíaco, índice do trabalho sistólico e pressão em cunho capilar pulmonar são particularmente úteis nos pacientes com infarto agudo do miocárdio e com insuficiência cardíaca aguda. Esses pacientes podem ser caracterizados, de maneira útil, com base em três medições hemodinâmicas: pressão arterial, pressão de enchimento ventricular esquerdo e índice cardíaco. Quando a pressão de enchimento é maior do que 15 mmHg, e o índice de trabalho sistólico é inferior a 20 g-m/m^2, a taxa de mortalidade é elevada. Os níveis intermediários destas duas variáveis implicam em um prognóstico muito melhor.

O tratamento intravenoso é a regra na insuficiência cardíaca aguda. Entre os diuréticos, a **furosemida** é o mais comumente utilizado. A **dopamina** ou a **dobutamina** são os agentes inotrópicos positivos com início imediato e duração de ação curta; são mais úteis nos pacientes com hipotensão grave. O **levosimendano** foi aprovado para uso no tratamento da insuficiência aguda na Europa, sendo que a não inferioridade foi demonstrada contra a dobutamina. Os vasodilatadores em uso nos pacientes com descompensação aguda incluem o **nitroprusseto**, a **nitroglicerina** e a nesiritida. A redução na pós-carga com frequência melhora a fração de ejeção, mas não foi documentada a sobrevida melhorada. Um pequeno subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca aguda apresenta hiponatremia, presumivelmente em decorrência da atividade aumentada da vasopressina. Um antagonista do receptor V_{1a} e V_2, **conivaptano**, está aprovado para o tratamento parenteral da hiponatremia euvolêmica. Diversos estudos clínicos indicaram que este fármaco e os antagonistas V_2 correlatos (**tolvaptano**) têm um efeito benéfico em alguns pacientes com insuficiência cardíaca aguda e hiponatremia. Até o momento, os antagonistas da vasopressina não parecem reduzir a mortalidade.

RESUMO Medicamentos utilizados na insuficiência cardíaca

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
DIURÉTICOS				
• Furosemida	Diurético de alça: diminui a reabsorção de NaCl e KCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle no néfron (ver Capítulo 15)	Excreção aumentada de sal e água • Redução da pré-carga e da pós-carga cardíacas • Redução do edema pulmonar e do periférico	Insuficiências cardíaca aguda e crônica • Hipertensão grave • Condições edematosas	Oral e IV • Duração de 2 a 4 horas • *Toxicidade*: Hipovolemia, hipopotassemia, hipotensão ortostática, ototoxicidade, alergia à sulfonamida
• Hidroclorotiazida	Diminui a reabsorção de NaCl no túbulo contornado distal	Idêntico à furosemida, porém menos eficaz	Insuficiência crônica branda • Hipertensão branda-moderada • Hipercalciúria • Não mostrou reduzir a mortalidade	Apenas oral • Duração de 10 a 12 horas • *Toxicidade*: Hiponatremia, hipopotassemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, alergia à sulfonamida

- *Outros três diuréticos de alça: Bumetanida e torsemida similares à furosemida; o ácido etacrínico não é uma sulfonamida*
- *Muitas outras tiazidas: Todas basicamente similares à hidroclorotiazida, diferindo apenas na farmacocinética*

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA				
• Espironolactona	Bloqueio dos receptores de aldosterona citoplasmáticos nos túbulos coletores do néfron • Possível efeito de membrana	Excreção aumentada de sal e água • Redução da remodelação • Redução da mortalidade	Insuficiência cardíaca crônica • Aldosteronismo (cirrose, tumor adrenal) • Hipertensão • Mostrou reduzir a mortalidade	Oral • Duração de 24 a 72 horas (início e término lentos) • *Toxicidade*: hiperpotassemia, ações antiandrogênicas
• *Eplerenona: Semelhante à espironolactona; efeito antialdosterona mais seletivo; nenhuma ação antiandrogênio significativa; mostrou reduzir a mortalidade*				
ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA				
• Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) • Captopril	Inibe a ECA • Redução da formação de AII ao inibir a conversão da AI em AII	Dilatação arteriolar e venosa • Redução da secreção de aldosterona • Redução da remodelação cardíaca	Insuficiência cardíaca crônica • Doença renal diabética • Mostrou reduzir a mortalidade	Oral • Meia-vida de 2 a 4 horas, mas, como é administrado em grandes doses, a duração é de 12 a 24 horas • *Toxicidade*: Tosse, hiperpotassemia, edema angioneurótico • Interações: Aditivo com outros antagonistas da angiotensina
Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA): • Losartano	Antagoniza os efeitos da AII nos receptores AT_1	Como os inibidores da ECA	Como os inibidores da ECA • Usada em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA • Mostrou reduzir a mortalidade	Oral • Duração de 6 a 8 horas • *Toxicidade*: Hiperpotassemia; edema angioneurótico • Interações: Aditivo com outros antagonistas da angiotensina
• *Enalapril, muitos outros inibidores da ECA: Semelhante ao captopril*				
• *Candesartano, muitos outros ARBs: Semelhante ao losartano*				
β-BLOQUEADORES				
• Carvedilol	Bloqueia competitivamente os receptores β_1 (ver Capítulo 10)	Torna mais lenta a frequência cardíaca • Reduz a pressão arterial • Tem efeitos mal compreendidos • Reduz a mortalidade por insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca crônica: para tornar mais lenta a progressão • Redução da mortalidade na insuficiência cardíaca moderada e grave • Muitas outras indicações no Capítulo 10	Oral • Duração de 10 a 12 horas • *Toxicidade*: Broncospasmo, bradicardia, bloqueio atrioventricular, descompensação cardíaca aguda • Ver Capítulo 10 para outras toxicidades e interações
• *Metoprolol, bisoprolol, nebivolol: Selecionar o grupo de β-bloqueadores que mostrou reduzir a mortalidade na insuficiência cardíaca*				
GLICOSÍDEO CARDÍACO				
• Digoxina	A inibição da Na^+/K^+-ATPase resulta em expulsão reduzida do Ca^{2+} e aumento do Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático	Aumento da contratilidade cardíaca • Efeito parassimpatomimético cardíaco (frequência cardíaca sinusal mais lenta, condução atrioventricular mais lenta)	Insuficiência cardíaca sintomática crônica • Frequência ventricular rápida na fibrilação atrial • Não mostrou definitivamente reduzir a mortalidade	Oral, parenteral • Duração de 36 a 40 horas • *Toxicidade*: Náuseas, vômitos, diarreia • Arritmias cardíacas
VASODILATADORES				
Venodilatadores • Dinitrato de isossorbida	Libera óxido nítrico (NO) • Ativa a guanililciclase (ver Capítulo 12)	Venodilatação • Redução da pré-carga e do estiramento ventricular	Insuficiências cardíaca aguda e crônica • Angina	Oral • Duração de 4 a 6 horas • *Toxicidade*: Hipotensão postural, taquicardia, cefaleia • *Interações*: Aditivo com outros vasodilatadores e sinérgico com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5
Dilatadores arteriolares: • Hidralazina	Provavelmente aumenta a síntese de NO no endotélio (ver Capítulo 11)	Reduz a pressão arterial e a pós-carga • Resulta em débito cardíaco aumentado	Hidralazina mais nitratos reduziram a mortalidade	Oral • Duração de 8 a 12 horas • *Toxicidade*: Taquicardia, retenção de líquidos, síndrome semelhante ao lúpus
Venodilatador e dilatador arteriolar combinado: • Nitroprusseto	Libera espontaneamente NO • Ativa a guanililciclase	Vasodilatação acentuada • Redução da pré-carga e da pós-carga	Descompensação cardíaca aguda • Emergências hipertensivas (hipertensão maligna)	Apenas IV • Duração 1 a 2 minutos • *Toxicidade*: Hipotensão excessiva, intoxicação por tiocianato e cianeto • *Interações*: Aditivo com outros vasodilatadores

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGONISTAS DO β-ADRENORRECEPTOR				
• Dobutamina	Agonista β_1-seletivo • Aumento da síntese de AMPc	Aumenta a contratilidade, débito cardíaco	Insuficiência cardíaca descompensada aguda • A terapia intermitente na insuficiência crônica reduz os sintomas	Apenas IV • Duração de poucos minutos • *Toxicidade*: Arritmias • *Interações*: Aditivo com os simpatomiméticos
• Dopamina	Agonistas dos receptores de dopamina • Altas doses ativam adrenoceptores α e β	Tratamento do fluxo sanguíneo renal • Altas doses ativam a força cardíaca e a pressão arterial	Insuficiência cardíaca aguda descompensada • Choque	Somente IV • Duração de poucos minutos • *Toxicidade*: Arritmias • *Interações*: Efeito aditivo com simpatomiméticos
BIPIRIDINAS				
• Inanrinona, milrinona	Inibidores da fosfodiesterase tipo 3 • Diminuição da clivagem do AMPc	Vasodilatadores; diminuem a resistência vascular periférica • Também aumentam a contratilidade cardíaca	Insuficiência cardíaca descompensada aguda • Aumento da mortalidade na insuficiência crônica	Apenas IV • Duração 3-6 horas • *Toxicidade*: arritmias • Interações: Aditivo com outros agentes arritmogênicos
PEPTÍDEO NATRIURÉTICO				
• Nesiritida	Ativa os receptores de BNP, aumenta o GMPc	Vasodilatação • Diurese	Insuficiência descompensada aguda • Não mostrou reduzir a mortalidade	Apenas IV • Duração de 18 minutos • *Toxicidade*: Lesão renal, hipotensão; pode aumentar a mortalidade

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



DIURÉTICOS

Ver Capítulo 15

DIGITÁLICOS

Digoxina
Oral: comprimidos de 0,125 e 0,25 mg; cápsulas de 0,05, 0,1 e 0,2 mg; elixir com 0,05 mg/mL
Parenteral: 0,1 e 0,25 mg/mL para injeção

ANTICORPO ANTIDIGITÁLICO

Digoxina imune FAB (ovino)
Parenteral: 38 ou 40 mg por frasco com 75 mg de sorbitol em pó liofilizado para reconstituição para injeção IV. Cada frasco ligará aproximadamente 0,5 mg de digoxina ou de digitoxina.

SIMPATOMIMÉTICOS MAIS COMUMENTE USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Dobutamina
Parenteral: 12,5 mg/mL para infusão IV

Dopamina
Parenteral: 40, 80, 160 mg/mL para injeção IV. 80, 160, 320 mg/dL em glicose a 5% para infusão IV

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Benazepril
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40 mg

Captopril
Oral: comprimidos de 12,5, 25, 50, 100 mg

Enalapril
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10, 20 mg
Parenteral: 1,25 de enalaprilat/mL

Fosinopril
Oral: comprimidos de 10, 20 e 40 mg

Lisinopril
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 mg

Moexipril
Oral: comprimidos de 7,5, 15 mg

Perindopril
Oral: comprimidos de 2, 4, 8 mg

Quinapril
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40 mg

Ramipril
Oral: cápsulas de 1,25, 2,5, 5, 10 mg

Trandolapril
Oral: comprimidos de 1, 2, 4 mg

BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

Candesartano
Oral: comprimidos de 4, 8, 16, 32 mg

Eprosartano
Oral: comprimidos de 600 mg

Irbesartano
Oral: comprimidos de 75, 150 e 300 mg

Losartano
Oral: comprimidos de 25, 50 e 100 mg

Olmesartano
Oral: comprimidos de 5, 20, 40 mg

Telmisartano
Oral: comprimidos de 20, 40, 80 mg

Valsartano
Oral: comprimidos de 40, 80, 160, 320 mg

β-BLOQUEADORES QUE REDUZIRAM A MORTALIDADE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Bisoprolol (sem indicação na bula — uso não aprovado oficialmente)
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Carvedilol
Oral: comprimidos de 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg; cápsulas de liberação prolongada de 10, 20, 40, 80 mg

Metoprolol
Oral: comprimidos de 50, 100 mg; comprimidos de liberação estendida de 25, 50, 100, 200 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção IV

Nebivolol
Oral: comprimidos de 2,5, 5, 10 mg

ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA

Espironolactona
Oral: comprimidos de 25, 50 mg

Eplerenona
Oral: comprimidos de 25, 50 mg

OUTROS FÁRMACOS

Bosentana
Oral: comprimidos de 62,5, 125 mg

Dinitrato de isossorbida (ver Capítulo 12)

Hidralazina (ver Capítulo 11)

Hidralazina mais dinitrato de isossorbida em dose fixa
Oral: comprimidos com 37,5 mg de hidralazina + 20 mg de dinitrato de isossorbida

Inanrinona
Parenteral: 5 mg/mL, para injeção IV

Milrinona
Parenteral: 1 mg/mL para injeção IV

Nesiritida
Parenteral: 1,58 mg em pó para reconstituição para injeção IV

Nitroglicerina (ver Capítulo 12)

* As cápsulas de digoxina (Lanoxicaps) apresentam maior biodisponibilidade do que os comprimidos de digoxina.

REFERÊNCIAS

Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW: Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2008;102 (Suppl):21G.

Ahmed A et al.: Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol 2009;103:82.

Arnold JM et al.: Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference Recommendations on Heart Failure. Can J Cardiol 2006;22:23.

Bagrov AY, Shapiro JI, Federova OV: Endogenous cardiotonic steroids: Physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. Pharmacol Rev 2009;61:9.

Cleland JCF et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539.

Colucci WS: Overview of the therapy of heart failure due to systolic dysfunction. UpToDate, 2010. http://www.UpToDate.com.

CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429.

DeLuca L et al.: Overview of emerging pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. Eur J Heart Fail 2008;10:201.

Elkayam U et al.: Vasodilators in the management of acute heart failure. Crit Care Med 2008;36:S95.

Ikeda Y, Hoshijima M, Chien KR: Toward biologically targeted therapy of calcium cycling defects in heart failure. Physiology 2008;28:6.

Jessup M et al.: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1.

Klapholtz M: β-Blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc 2009;84:718.

Lingrel JB: The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. Annu Rev Physiol 2010;72:395.

Malik FI et al.: Cardiac myosin activation: A potential therapeutic approach for systolic heart failure. Science 2011;331:1439.

Post SR, Hammond HK, Insel PA: β-Adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:343.

Ramani GV, Ur PA, Mehra MR: Chronic heart failure: Contemporary diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010;85:180.

Rathbone SS et al.: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003;289:871.

Seed A et al.: Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007;9:1120.

Shekelle PG et al.: Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529.

Taur Y, Frishman WH: The cardiac ryanodine receptor (RyR2) and its role in heart disease. Cardiol Rev 2005;13:142.

Taylor AL et al.: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049.

Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE: Cardiogenic shock. Crit Care Med 2008; 36:S66.

van Veldhuisen DJ et al.: Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. Data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009;53:2150.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta uma fração de ejeção baixa com insuficiência cardíaca sistólica. Foi colocado sob uma dieta hipossódica e tratado com um diurético (furosemida, 40 mg 2 vezes/dia). Nesta terapia, ele apresentou menos falta de ar aos esforços e conseguiu deitar na posição horizontal sem dispneia. Um inibidor da ECA foi acrescentado (enalapril, 20 mg, 2 vezes/dia). Durante as semanas seguintes, o paciente continuou a evoluir bem. Por causa da falta de ar contínua aos esforços, foi adicionada a digoxina, 0,25 mg/dia, com uma melhoria adicional na tolerância aos esforços. Está sendo considerada a adição de um β-bloqueador e da eplerenona.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

14

Agentes utilizados em arritmias cardíacas

Joseph R. Hume, Ph.D., e Augustus O. Grant, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Uma professora aposentada de 69 anos de idade apresenta palpitações, falta de ar intermitente e fadiga há um mês. Ela tem história de hipertensão. O eletrocardiograma (ECG) mostra fibrilação atrial com resposta ventricular de 122 bpm e sinais de hipertrofia ventricular esquerda. A professora está tomando varfarina, para anticoagulação, e começou a receber metoprolol de liberação sustentada, 50 mg/dia. Depois de 7 dias, seu ritmo reverte para o sinusal normal de forma espontânea. No entanto, durante o mês seguinte, ela continua a sentir palpitações intermitentes e fadiga. O registro do ECG contínuo durante um período de 48 horas documenta paroxismos de fibrilação atrial com frequências cardíacas de 88 a 114 bpm. O ecocardiograma mostra uma fração de ejeção ventricular esquerda de 38% sem anormalidade de movimentação da parede localizada. Neste estágio, você iniciaria o tratamento com um fármaco antiarrítmico para manter o ritmo sinusal normal e, em caso positivo, qual fármaco você escolheria?

As arritmias cardíacas constituem um problema comum na prática clínica, ocorrendo em até 25% dos pacientes tratados com digitálico, 50% dos pacientes anestesiados e mais de 80% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio. Arritmias requerem tratamento porque os ritmos muito rápidos, muito lentos ou assincrônicos podem reduzir o débito cardíaco. Algumas arritmias precipitam distúrbios de ritmo mais graves ou até mesmo letais — por exemplo, as despolarizações ventriculares prematuras precoces precipitam a fibrilação ventricular. Nestes pacientes, os fármacos antiarrítmicos podem salvar a sua vida. Por outro lado, os perigos dos fármacos antiarrítmicos — em particular o fato de que podem *precipitar* arritmias letais em alguns pacientes — levou a uma reavaliação de seus riscos e benefícios relativos. Em geral, o tratamento de arritmias assintomáticas ou minimamente sintomáticas deve ser evitado por tal motivo.

As arritmias podem ser tratadas com os fármacos discutidos neste capítulo e com terapias não farmacológicas, como marca-passos, cardioversão, ablação por cateter e cirurgia. Neste capítulo, descreve-se a farmacologia dos fármacos que suprimem as arritmias por meio de ação direta sobre a membrana da célula cardíaca. As outras modalidades de terapia são abordadas de maneira resumida (ver Quadro: Terapia não farmacológica das arritmias cardíacas).

ELETROFISIOLOGIA DO RITMO CARDÍACO NORMAL

O impulso elétrico que deflagra uma contração cardíaca normal se origina em intervalos regulares no nodo sinoatrial (SA) (Figura 14-1), em geral em uma frequência de 60 a 100 bpm. Este impulso dissemina-se com rapidez por meio dos átrios e penetra no nodo atrioventricular (AV), que, normalmente, é a única via de condução entre os átrios e os ventrículos. A condução por meio do nodo AV é lenta, exigindo cerca de 0,15 segundos. (Este retardo proporciona tempo para que a contração atrial impulsione o sangue para dentro dos ventrículos.) Em seguida, o impulso se propaga sobre o sistema de His-Purkinje e invade todas as regiões dos ventrículos, começando com a superfície endocárdica próxima ao ápice e terminando com a superfície epicárdica na base do coração. A ativação ventricular se completa em menos de 0,1 segundo; portanto, a contração da totalidade do músculo ventricular é normalmente sincrônica e hemodinamicamente efetiva.

As arritmias consistem em despolarizações cardíacas que se desviam da descrição anterior em um ou mais aspectos: há uma anormalidade no sítio de origem do impulso, em sua frequência ou regularidade, ou em sua condução.

Base iônica da atividade elétrica da membrana

O potencial transmembrana das células cardíacas é determinado pelas concentrações de diversos íons — principalmente sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloro (Cl^-) — em ambos os lados da membrana e pela permeabilidade da membrana para cada íon. Esses íons hidrossolúveis são incapazes de se difundir livremente através da membrana celular lipídica em resposta a seus gradientes elétrico e de concentração; precisam

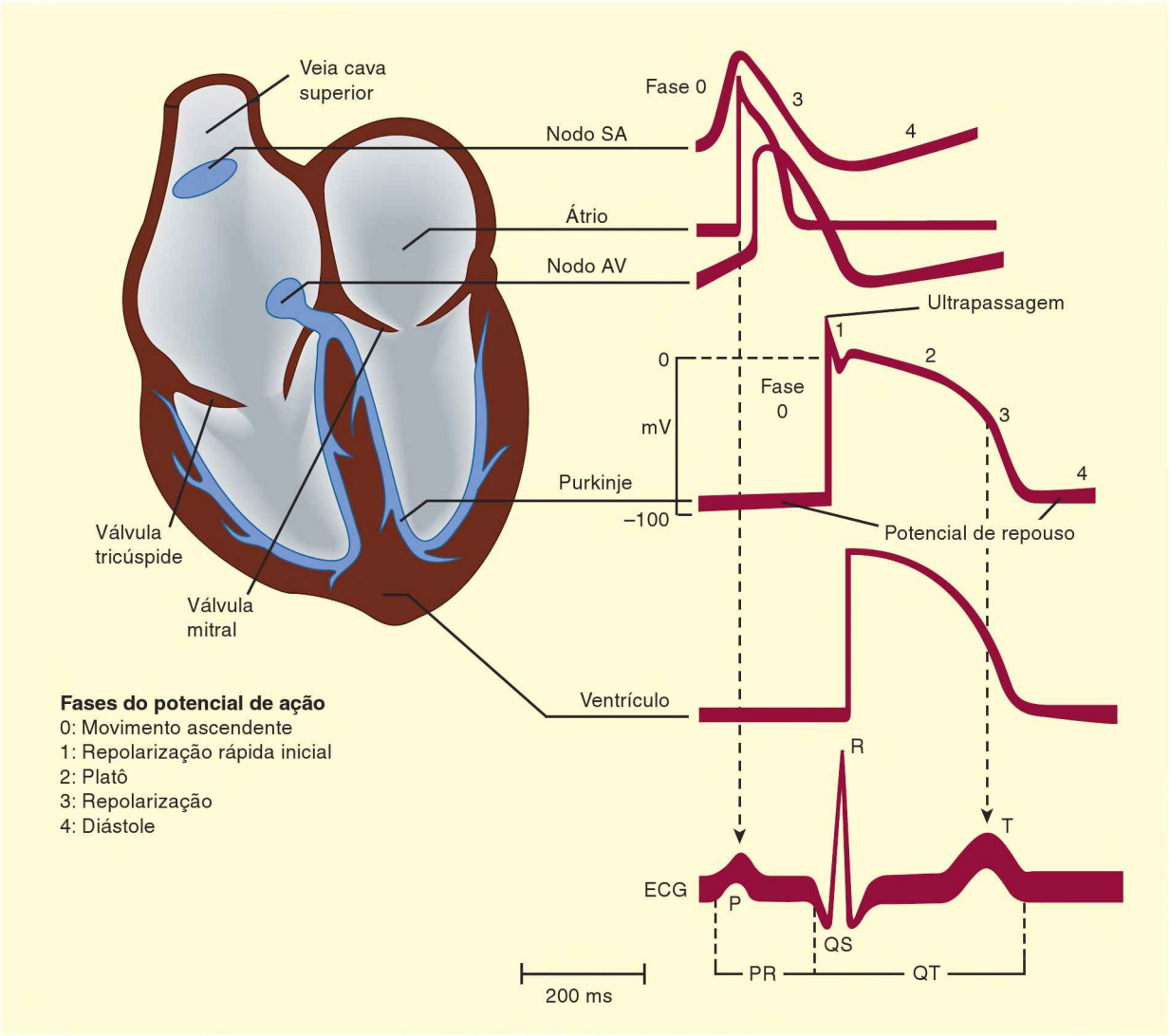


FIGURA 14-1 Representação esquemática do coração e da atividade elétrica cardíaca normal (registros intracelulares a partir das áreas indicadas e ECG). O nodo sinoatrial (SA), o nodo atrioventricular (AV) e as células de Purkinje demonstram atividade de marca-passo (fase 4 da despolarização). O ECG é a manifestação das ondas de despolarização e repolarização do coração na superfície corporal. A onda P é gerada por despolarização atrial; o QRS, pela despolarização do músculo ventricular, e a onda T, pela repolarização ventricular. Assim, o intervalo PR é uma medida do tempo de condução desde o átrio até o ventrículo, e a duração do QRS indica o intervalo de tempo necessário para que todas as células ventriculares sejam ativadas (i.e., o tempo de condução interventricular). O intervalo QT reflete a duração do potencial de ação ventricular.

de canais aquosos (proteínas formadoras de poros específicas) para tal difusão. Assim, os íons se movimentam através das membranas celulares em resposta a seus gradientes apenas em momentos específicos durante o ciclo cardíaco quando tais canais estão abertos. Os movimentos dos íons produzem correntes que formam a base do potencial de ação cardíaco. Os canais individuais são relativamente íons específicos, e o fluxo dos íons através deles é controlado por "portões" (partes flexíveis das cadeias peptídicas que constituem as proteínas do canal). Cada tipo de canal possui sua própria porta (acredita-se que os canais de sódio e cálcio e alguns de potássio possuem dois tipos de portas). Os principais canais responsáveis pelo potencial de ação cardíaco (sódio, cálcio e vários de potássio) são abertos e fechados ("regulados") por alterações de voltagem através da membrana celular; isto é, são sensíveis à voltagem. A maior parte deles também é modulada por concentrações de íon e condições metabólicas, e alguns canais de potássio são regulados sobretudo por ligantes em lugar da voltagem.

Todas as correntes iônicas que se acredita que contribuem para o potencial de ação cardíaco estão ilustradas na Figura 14-2. Em repouso, a maior parte das células não é significativamente permeável ao sódio, mas, no início de cada potencial de ação, tornam-se bastante permeáveis (ver adiante). Em termos eletrofisiológicos, a condutância do canal de sódio rápido aumenta subitamente em resposta a um estímulo despolarizante. De modo similar, o cálcio penetra e o potássio sai da célula com cada potencial de ação. Portanto, além dos canais iônicos, a célula deve possuir mecanismos para manter as condições iônicas transmembrana estáveis ao estabelecer e manter os gradientes iônicos. O mais importante destes mecanismos ativos é a bomba de sódio (Na^+/K^+-ATPase), descrita no Capítulo 13. Essa bomba e outros transportadores iônicos ativos

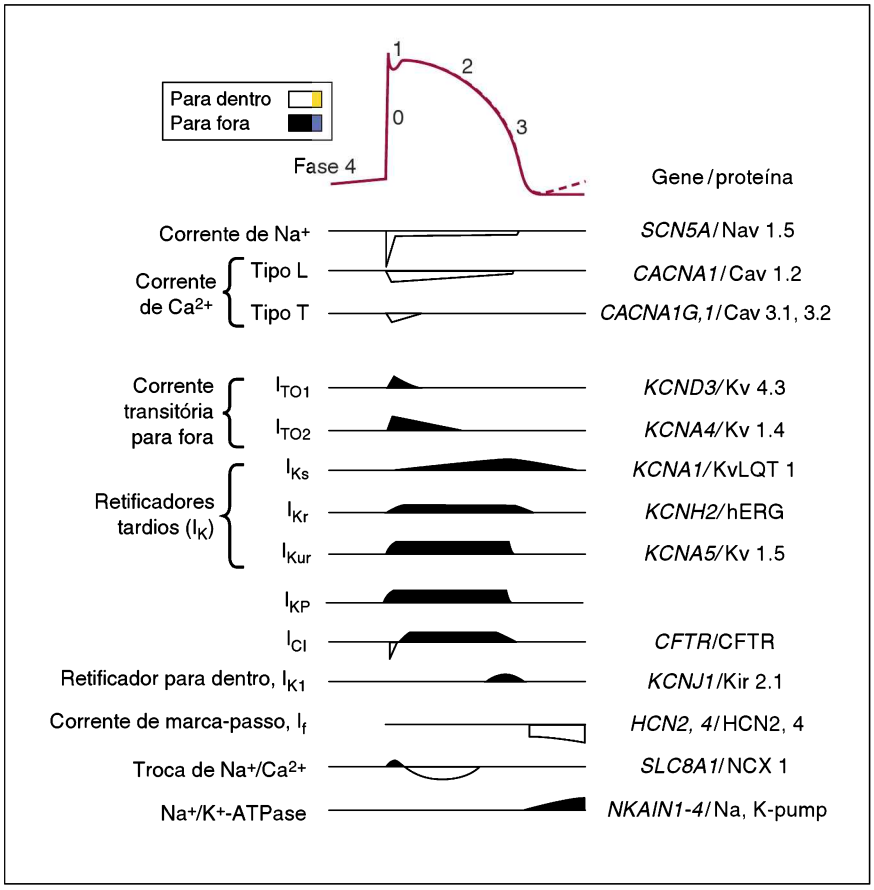


FIGURA 14-2 Diagrama esquemático das alterações da permeabilidade iônica e dos processos de transporte que ocorrem no potencial de ação e no período diastólico posterior a ele. O amarelo indica as correntes de membrana para dentro (despolarizantes); o azul indica as correntes de membrana para fora (repolarizantes). Foram identificados múltiplos subtipos de correntes de potássio e cálcio, com diferentes sensibilidades para agentes bloqueadores. O lado direito da figura lista os genes e as proteínas responsáveis por cada tipo de canal ou transportador.

contribuem de maneira indireta para o potencial transmembrana ao manterem os gradientes necessários para a difusão através dos canais. Além disso, algumas bombas e transportadores produzem o fluxo de corrente global (p. ex., ao trocar três íons Na^+ por dois K^+) e, por conseguinte, são chamados de "eletrogênicos".

Quando a membrana da célula cardíaca se torna permeável a um determinado íon (i.e., quando os canais seletivos para aquele íon são abertos), o movimento do íon através da membrana celular é determinado pela lei de Ohm: corrente = voltagem ÷ resistência ou corrente = voltagem x condutância. A condutância é determinada pelas propriedades da proteína de cada canal iônico. O termo voltagem é a diferença entre o potencial de membrana real e o potencial inverso daquele íon (o potencial de membrana em que nenhuma corrente fluiria mesmo quando os canais estivessem abertos). Por exemplo, no caso do sódio em uma célula cardíaca em repouso, há um gradiente de concentração substancial (140 mmol/L de Na^+ fora da célula; 10 a 15 mmol/L de Na^+ dentro da célula) e um gradiente elétrico (0 mV fora da célula; — 90 mV dentro dela) que direcionaria o Na^+ para dentro das células. O sódio não entra na célula em repouso porque os canais de sódio estão fechados; quando os canais de sódio se abrem, o influxo muito grande de Na^+ contribui para a fase 0 da despolarização do potencial de ação. A situação para o K^+ na célula cardíaca em repouso é bastante diferente. Aqui, o gradiente de concentração (140 mmol/L do lado de dentro; 4 mmol/L do lado de fora) direcionaria o íon para fora da célula, mas o gradiente elétrico o direcionaria para dentro; isto é, o gradiente para dentro está em equilíbrio com o gradiente para fora. Na realidade, determinados canais de potássio (canais "retificadores internos") estão abertos na célula em repouso, mas pouca corrente flui através deles por causa deste equilíbrio. O equilíbrio, ou **potencial de inversão**, dos íons é determinado pela **equação de Nernst**:

$$E_{ion} = 61 \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$

em que C_e e C_i são as concentrações extracelular e intracelular, respectivamente, multiplicadas por seus coeficientes de atividade. A elevação do potássio extracelular torna E_K menos negativo. Quando isso acontece, a membrana despolariza até que se atinja o novo E_K. Assim, a concentração de potássio extracelular e a função do canal retificador interno constituem os principais fatores determinantes do potencial de membrana da célula cardíaca em repouso. As condições exigidas para a aplicação da equação de Nernst são aproximadas no máximo da superação do limite (usando as concentrações de sódio) e durante o repouso (usando as concentrações de potássio) na maioria das

células cardíacas não marca-passo. Quando a permeabilidade é significativa para ambos potássio e sódio, a equação de Nernst não constitui um bom indicador do potencial de membrana. Emprega-se, então, a **equação de Goldman-Hodgkin-Katz**:

$$E_{mem} = 61 \times \log\left(\frac{P_K \times K_e + P_{Na} \times Na_e}{P_K \times K_i + P_{Na} \times Na_i}\right)$$

Nas células marca-passo (quer normais, quer ectópicas), a despolarização espontânea (o potencial de marca-passo) acontece durante a diástole (fase 4, Figura 14-1). A despolarização resulta de um aumento gradual da corrente despolarizante através dos canais iônicos ativados pela hiperpolarização especial (I_f, também chamado de I_h) nas células marca-passo. O efeito da troca do potássio extracelular é mais complexo em uma célula marca-passo do que em uma célula não marca-passo porque o efeito sobre a permeabilidade ao potássio é mais relevante naquelas (ver Quadro: Efeitos do potássio). Em um marca-passo — especialmente em um ectópico — o resultado final do aumento de potássio extracelular tende a torná-lo mais lento. Em contrapartida, a hipopotassemia com frequência facilita os marca-passos ectópicos.

Membrana celular ativa

Nas células atriais, de Purkinje e ventriculares, a elevação do potencial de ação (fase 0) depende da corrente de sódio. Do ponto de vista funcional, é conveniente descrever o comportamento da corrente de sódio em relação aos três estados do canal (Figura 14-3). A proteína do canal de sódio cardíaco foi clonada, e há o reconhecimento de que estes estados do canal representam, na realidade, diferentes conformações da proteína. Além disso, as regiões da proteína que conferem comportamentos específicos, como a sensação da voltagem, formação

Efeitos do potássio

Os efeitos das alterações no potássio sérico e na duração do potencial de ação cardíaco, a frequência do marca-passo e as arritmias podem parecer paradoxais quando as alterações são preditas com base apenas em uma consideração das alterações no *gradiente eletroquímico* do potássio. Contudo, no coração, as alterações na concentração do potássio sérico têm o efeito adicional de alterar a *condutância* ao potássio (maior quantidade de potássio extracelular aumenta a condutância ao potássio), independentemente de alterações simples na força de direcionamento eletroquímico, efeito que, com frequência, predomina. Em consequência, os efeitos observados reais da ***hiperpotassemia*** incluem duração reduzida do potencial de ação, condução lentificada, frequência de marca-passo diminuída e arritmogênese do marca-passo diminuída. Em contrapartida, os efeitos observados reais da ***hipopotassemia*** incluem duração prolongada do potencial de ação, frequência do marca-passo aumentada e arritmogênese do marca-passo aumentada. Além disso, a frequência do marca-passo e as arritmias que envolvem as células marca-passo ectópicas parecem ser mais sensíveis às alterações na concentração sérica de potássio, em comparação com as células do nodo sinoatrial. Esses efeitos do potássio sérico sobre o coração provavelmente contribuem para a sensibilidade aumentada observada aos agentes antiarrítmicos bloqueadores dos canais de cálcio (quinidina ou sotalol) durante a hipopotassemia, por exemplo, prolongamento acentuado do potencial de ação e tendência para provocar *torsades de pointes*.

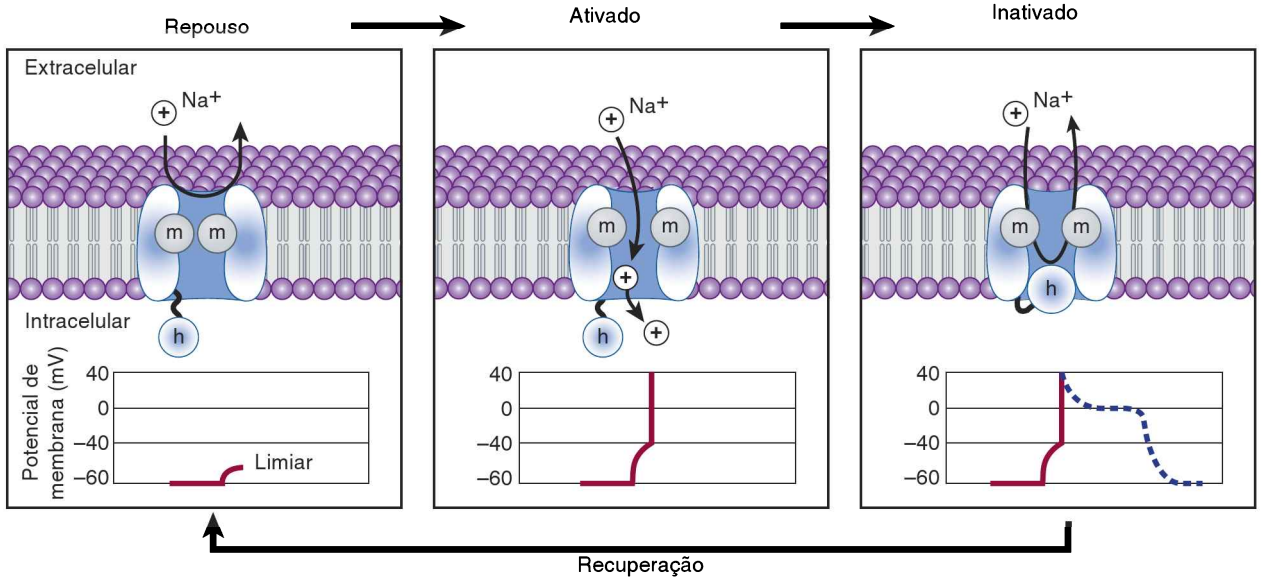


FIGURA 14-3 Representação esquemática dos canais de Na^+ que ciclam por meio de diferentes estados conformacionais durante o potencial de ação cardíaca. As transições entre os estados em repouso, ativado e inativado dependem do potencial de membrana e do tempo. A porta de ativação é mostrada como *m*, e a de inativação, como *h*. Os potenciais típicos de cada estado são mostrados sob cada esquema de canal como uma função do tempo. A linha tracejada indica o período do potencial de ação durante o qual a maior parte dos canais de Na^+ estão inativados de maneira total ou parcial e não estão disponíveis para reativação.

do poro e inativação, estão sendo agora identificadas. A Figura 14-3 representa tais regiões.

A despolarização até a voltagem do limiar resulta na abertura de portas de ativação (*m*) dos canais de sódio (Figura 14-3, meio). Quando as portas de inativação (*h*) destes canais ainda não foram fechadas, os canais são abertos ou ativados, e a permeabilidade ao sódio está muito aumentada, superando bastante a permeabilidade a qualquer outro íon. Por conseguinte, o sódio extracelular difunde-se por seu gradiente eletroquímico para dentro da célula, e o potencial de membrana se aproxima muito rapidamente do potencial de equilíbrio do sódio, E_{Na} (cerca de +70 mV quando o Na_e = 140 mmol/L e Na_i = 10 mmol/L). Esta corrente de sódio intensa é muito breve porque à abertura das portas *m* sob a despolarização segue-se de imediato o fechamento das portas *h* e a inativação dos canais de sódio (Figura 14-3, direita).

A maioria dos canais de cálcio se torna ativada e inativada de um modo que parece ser idêntico aos canais de sódio, mas, no caso do tipo mais comum de canal de cálcio cardíaco (o do tipo "L"), as transições acontecem mais lentamente e em potenciais mais positivos. O platô do potencial de ação (fases 1 e 2) reflete o desligamento da maior parte da corrente de sódio, o vai e vem da corrente de cálcio e o desenvolvimento lento de uma corrente de potássio repolarizante.

A repolarização final (fase 3) do potencial de ação resulta do término da inativação do canal de sódio e cálcio e do crescimento da permeabilidade ao potássio, de tal modo que o potencial de membrana, mais uma vez, se aproxima do potencial de equilíbrio do potássio. As principais correntes de potássio envolvidas na fase 3 da repolarização incluem uma corrente de potássio de ativação rápida (I_{Kr}) e uma de ativação lenta (I_{Ks}). Essas duas correntes de potássio são por vezes discutidas em conjunto como "I_K". Vale ressaltar que uma corrente de potássio diferente, diferente do I_{Kr} e I_{Ks}, pode controlar a repolarização nas células nodais SA. Isso explica por que alguns fármacos que bloqueiam a I_{Kr} ou a I_{Ks} prolongam a repolarização nas células de Purkinje e ventriculares, mas têm pouco efeito sobre a repolarização nodal SA (ver Quadro: Base molecular e genética das arritmias cardíacas).

Efeito do potencial de repouso sobre os potenciais de ação

Fator primordial na fisiopatologia das arritmias e nas ações dos fármacos antiarrítmicos é a relação entre o potencial de repouso de uma célula e os potenciais de ação que podem ser nela evocados (Figura 14-4, painel à esquerda). Como as portas de inativação dos canais de sódio na membrana em repouso fecham durante a faixa de potencial de –75 mV e –55 mV, menos canais de sódio estão "disponíveis" para a difusão dos íons de sódio quando evocado um potencial de ação a partir de um potencial de repouso de –60 mV do que quando evocado a partir de um potencial de ação de –80 mV. As importantes consequências da redução na permeabilidade máxima ao sódio incluem velocidade de elevação máxima reduzida (chamada de $V_{máx}$, para a taxa máxima de alteração da voltagem da membrana), amplitude reduzida do potencial de ação, excitabilidade reduzida e velocidade de condução reduzida.

Durante o platô do potencial de ação, a maioria dos canais de sódio se mostra inativado. Perante a repolarização, a recuperação a partir da inativação acontece (na terminologia da Figura 14-3, as portas *h* reabrem), tornando estes canais novamente disponíveis à excitação. O tempo entre a fase 0 e a recuperação suficiente dos canais de sódio na fase 3 para permitir uma nova resposta propagada a um estímulo externo é o **período refratário**. As alterações na refratariedade (determinada pela recuperação alterada a partir da inativação ou pela duração alterada do potencial de ação) podem ser importantes na gênese ou supressão de determinadas arritmias. Outro efeito importante do potencial de repouso menos negativo é o prolongamento de seu tempo de recuperação, conforme mostrado na Figura 14-4 (painel à direita). O prolongamento do tempo de recuperação reflete-se em aumento do período refratário efetivo.

Um estímulo despolarizante breve e súbito, quer causado por um potencial de ação em propagação, quer por uma disposição do eletrodo externo, causa a abertura de grandes números de portas de ativação antes de que uma quantidade significativa de portas de inativação se feche. Em contraste, a redução lenta (despolarização) do potencial de repouso, gerada por hiperpotassemia, bloqueio da bomba de sódio ou lesão da célula isquêmica, resulta em correntes de sódio deprimidas durante as elevações de potenciais de ação. A despolarização do potencial de repouso de níveis positivos até –55 mV abole as correntes de sódio, pois todos os canais de sódio são inativados. No entanto, as células gravemente despolarizadas sustentam potenciais de ação especiais sob circunstâncias que aumentam a permeabilidade ao cálcio ou diminuem a permeabilidade ao potássio. As "respostas lentas" — velocidade de elevação e condução lentas — dependem de uma corrente de cálcio para dentro e constituem a atividade elétrica normal nos nodos SA e AV, pois esses tecidos apresentam um potencial de repouso normal na faixa de –50 a –70 mV. As respostas lentas também são importantes para determinadas arritmias.

As técnicas modernas de biologia molecular e eletrofisiologia podem identificar múltiplos subtipos de canais de cálcio e potássio. Esses subtipos podem diferir quanto à sensibilidade aos efeitos de fármacos de modo a serem desenvolvidos fármacos que visam subtipos específicos de canais.

MECANISMOS DAS ARRITMIAS

Muitos fatores precipitam ou exacerbam as arritmias: isquemia, hipoxia, acidose ou alcalose, anormalidades eletrolíticas, exposição excessiva a catecolaminas, influências autônomas, toxicidade medicamentosa (p. ex., digitálicos ou fármacos antiarrítmicos), estiramento excessivo das fibras cardíacas e presença de tecido cicatrizado ou, de outra forma, doentes. Contudo, todas as arritmias resultam de (1) distúrbios na formação do impulso, (2) distúrbios na condução do impulso ou (3) ambos.

Distúrbios da formação do impulso

O intervalo entre as despolarizações de uma célula marca-passo é o somatório da duração do potencial de ação e da duração do intervalo diastólico. O encurtamento de qualquer das durações resulta em aumento na frequência do marca-passo. O mais importante dos dois, o intervalo diastólico, é determinado sobretudo pela elevação da fase 4 da despolarização (potencial de marca-passo). A descarga vagal e os fármacos bloqueadores do receptor β lentificam a frequência de marca-passo normal ao reduzirem a inclinação da fase 4 (a acetilcolina também torna o potencial diastólico máximo mais negativo).

Base molecular e genética das arritmias cardíacas

Atualmente, é possível definir a base molecular de diversas arritmias cardíacas congênitas e adquiridas. O melhor exemplo é a taquicardia ventricular polimórfica conhecida como *torsades de pointes* (mostrado na Figura 14-8), associada ao prolongamento do intervalo QT (em especial no início da taquicardia), síncope e morte súbita. Isso deve representar o prolongamento do potencial de ação, no mínimo, de algumas células ventriculares (Figura 14-1). O efeito pode, em teoria, ser atribuído à corrente aumentada para dentro (ganho de função) ou à diminuída para fora (perda da função) durante o platô do potencial de ação. Na realidade, recentes estudos de genética molecular identificaram até 300 mutações diferentes em pelo menos oito genes de canais iônicos que produzem a síndrome do intervalo QT longo (LQT) congênita (Tabela 14-1), as quais podem ter diferentes implicações clínicas. As mutações de perda de função nos genes do canal de potássio produzem diminuições na corrente repolarizante para fora e são responsáveis pelos subtipos 1, 2, 5, 6 e 7 da LQT. Os genes *HERG* e *KCNE2 (MiRP1)* codificam subunidades da corrente de potássio retificadora tardia rápida (I_{Kr}), enquanto *KCNQ1* e *KCNE1* (*minK*) codificam subunidades da corrente de potássio retificadora tardia lenta (I_{Ks}). Em contraste, as mutações de ganho de função no gene do canal de sódio (*SCNSA*) ou no gene do canal de cálcio (*CACNA1c*) causam aumentos na corrente platô para dentro e são responsáveis pelos subtipos 3 e 8, respectivamente, da LQT.

Estudos de genética molecular identificaram o motivo pelo qual os casos congênitos e adquiridos do *torsades de pointes* podem ser tão nitidamente similares. O canal de potássio I_{Kr} (codificado pelo *HERG*) é bloqueado ou modificado por muitos fármacos (p. ex., quinidina, sotalol) ou por anormalidades eletrolíticas (hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) que também produzem *torsades de pointes*. Assim, a identificação dos mecanismos moleculares exatos subjacentes a diversas formas das síndromes do LQT levanta, agora, a possibilidade de que terapias específicas sejam desenvolvidas para indivíduos com anormalidades moleculares definidas. Na realidade, os relatos preliminares sugerem que o bloqueador do canal de sódio mexiletina pode corrigir as manifestações clínicas da síndrome do LQT do subtipo 3 congênita. É provável que *torsades de pointes* se originem de elevações deflagradas oriundas de pós-despolarizações precoces (Figura 14-5). Assim, direciona-se a terapia à correção da hipopotassemia, para que se eliminem as elevações deflagradas (p. ex., por meio do uso de β-bloqueadores ou magnésio) ou se encurte o potencial de ação (p. ex., ao aumentar a frequência cardíaca com isoproterenol ou marca-passo) — ou todos estes.

As bases moleculares de várias outras arritmias cardíacas congênitas associadas à morte súbita também foram recentemente identificadas. Foram identificadas três formas de síndrome do QT curto ligadas a mutações de ganho de função em três genes de canais de potássio diferentes (*KCNH2, KCNQ1 e KCNJ2*). A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, doença que se caracteriza por síncope induzida por estresse ou emoção, pode ser causada por mutações genéticas em duas proteínas diferentes no retículo sarcoplasmático que controlam a homeostase do cálcio intracelular. As mutações em dois genes de canais iônicos diferentes (*HCN4* e *SNC5A)* foram ligadas a formas congênitas da síndrome do seio doente. A síndrome de Brugada, que se caracteriza por fibrilação ventricular associada à elevação persistente do segmento ST, e o distúrbio de condução cardíaca progressiva (PCCD), que se caracteriza pela condução prejudicada no sistema de His-Purkinje e pelo bloqueio de ramo direito ou esquerdo, levando ao bloqueio atrioventricular completo, foram ligados a várias mutações de perda de função no gene do canal de sódio, *SCN5A*. Pelo menos uma forma de fibrilação atrial familial é causada por uma mutação de ganho de função no gene do canal de potássio, *KCNQ1*.

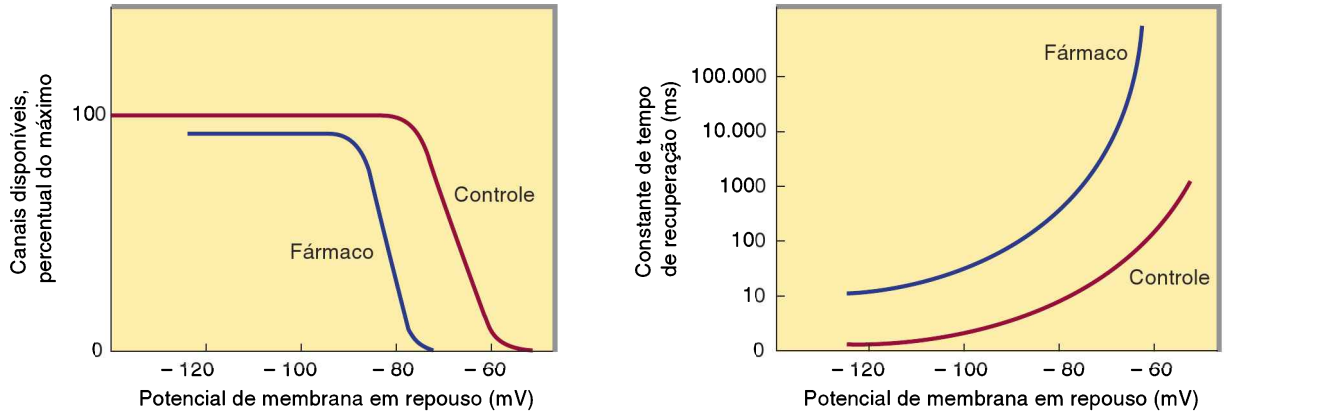


FIGURA 14-4 Dependência da função do canal de sódio sobre o potencial de membrana que antecede o estímulo. **Esquerda**: A fração dos canais de sódio disponível para a abertura em resposta a um estímulo é determinada pelo potencial de membrana imediatamente anterior ao estímulo. A diminuição na fração disponível quando o potencial de repouso está despolarizado na ausência de um fármaco (curva de controle) resulta do fechamento das portas *h* dependente da voltagem nos canais. A curva rotulada *Fármaco* ilustra o efeito de um fármaco antiarrítmico anestésico local típico. A maioria dos canais de sódio está inativada durante o platô do potencial de ação. **Direita**: A constante de tempo para a recuperação a partir da inativação depois da repolarização também depende do potencial de repouso. Na ausência do fármaco, a recuperação acontece em menos de 10 ms nos potenciais de repouso normais (–85 a –95 mV). As células despolarizadas recuperam-se mais lentamente (observar a escala logarítmica). Na presença de um agente bloqueador do canal de sódio, a constante de tempo da recuperação está aumentada, mas o aumento é muito maior nos potenciais despolarizados do que naqueles mais negativos.

TABELA 14-1 Bases moleculares e genéticas de algumas arritmias cardíacas

Tipo	Cromossomo envolvido	Gene defeituoso	Canal iônico ou proteínas afetadas	Resultado
LQT-1	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	LF
LQT-2	7	*KCNH2 (HERG)*	I_{Kr}	LF
LQT-3	3	*SCN5A*	I_{Na}	GF
LQT-4	4	Anquirina-B[1]		LF
LQT-5	21	*KCNE1 (minK)*	I_{Ks}	LF
LQT-6	21	*KCNE2 (MiRP1)*	I_{Kr}	LF
LQT-7[2]	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	LF
LQT-8[3]	12	*CACNA1c*	I_{Ca}	GF
SQT-1	7	*KCNH2*	I_{Kr}	GF
SQT-2	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF
SQT-3	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	GF
CPVT-1[4]	1	*hRyR2*	Receptor de rianodina	GF
CPVT-2	1	*CASQ2*	Calsequestrina	LF
Síndrome do seio doente	15 ou 3	*HCN4 ou SCN5A*[5]		LF
Síndrome de Brugada	3	*SCN5A*	I_{Na}	LF
PCCD	3	*SCN5A*	I_{Na}	LF
Fibrilação atrial familial	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF

[1] As anquirinas são proteínas intracelulares que se associam a diversas proteínas transportadoras, inclusive canais de Na^+, $Na+/K^+$-ATPase, troca de Na^+/Ca^{2+} e canais de liberação de Ca^{2+}.

[2] Também conhecida como síndrome de Anderson.

[3] Também conhecida como síndrome de Timothy; disfunção de múltiplos órgãos, inclusive autismo.

[4] CPVT, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; as mutações no canal de liberação de Ca^2 de rianodina intracelular ou na proteína tampão Ca^{2+}, calsequestrina, podem resultar em extravasamento aumentado de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático ou em liberação aumentada de Ca^{2+} durante a estimulação colinérgica, causando arritmogênese deflagrada.

[5] O *HCN4* codifica uma corrente de marca-passo nas células nodais sinoatriais; as mutações no gene do canal de sódio (*SCN5A*) provocam defeitos de condução.

GF, ganho de função; LF, perda de função; LQT, síndrome do QT longo; PCCD, distúrbio de condução cardíaca progressivo; SQT; síndrome do QT curto.

A aceleração da descarga de marca-passo é com frequência gerada pela inclinação aumentada da fase 4 da despolarização, o que pode ser causado por hipopotassemia, estimulação do β-adrenorreceptor, fármacos cronotrópicos positivos, estiramento da fibra, acidose e despolarização parcial por correntes de lesão.

Os marca-passos latentes (células que mostram fase 4 lenta da despolarização mesmo sob condições normais, como, por exemplo, algumas fibras de Purkinje) estão particularmente propensos à aceleração pelos mecanismos referidos. No entanto, todas as células cardíacas, inclusive as atriais e ventriculares normalmente quiescentes, podem mostrar atividade de marca-passo repetitiva quando despolarizadas sob condições apropriadas, em especial quando a hipopotassemia também está presente.

As pós-despolarizações (Figura 14-5) são despolarizações transitórias que interrompem a fase 3 (**pós-despolarizações precoces, EADs**, na sigla em inglês) ou a fase 4 (**pós-despolarizações tardias, DADs**, na sigla em inglês). As EADs geralmente são exacerbadas por frequências cardíacas *lentas*; acredita-se que contribuem para o desenvolvimento de arritmias relacionadas ao QT longo (ver Quadro: Base molecular e genética das arritmias cardíacas). As DADs, por outro lado, com frequência acontecem quando o cálcio intracelular está aumentado (ver Capítulo 13). São exacerbadas pelas frequências cardíacas *rápidas*; acredita-se que sejam responsáveis por algumas arritmias relacionadas com o excesso de digitálico, com as catecolaminas e com a isquemia miocárdica.

Distúrbios da condução do impulso

A condução gravemente deprimida pode resultar em **bloqueio** simples, como bloqueio do nodo AV ou de ramo. Considerando-se a relevância do controle parassimpático da condução AV, o bloqueio AV parcial é por vezes aliviado pela atropina. Outra anormalidade comum da condução é a **reentrada** (também conhecida como "movimento em círculo"), na qual um impulso reentra e excita áreas do coração mais de uma vez (Figura 14-6).

A via do impulso de reentrada pode estar confinada a regiões muito pequenas, como, por exemplo, dentro ou próximo do nodo AV, ou envolver grandes regiões das paredes atriais ou ventriculares. Algumas formas de reentrada são determinadas de maneira estritamente anatômica; por exemplo, na síndrome de Wolff-Parkinson-White, o circuito de reentrada consiste em tecido atrial, do nodo AV, tecido ventricular e conexão AV acessória (feixe de Kent, um conjunto de derivações). Em outros casos (p. ex., fibrilação atrial ou ventricular), múltiplos circuitos de reentrada, determinados por propriedades variadas do tecido cardíaco, podem fazer trajetos sinuosos através do coração aparentemente aleatórios. Com frequência, o impulso

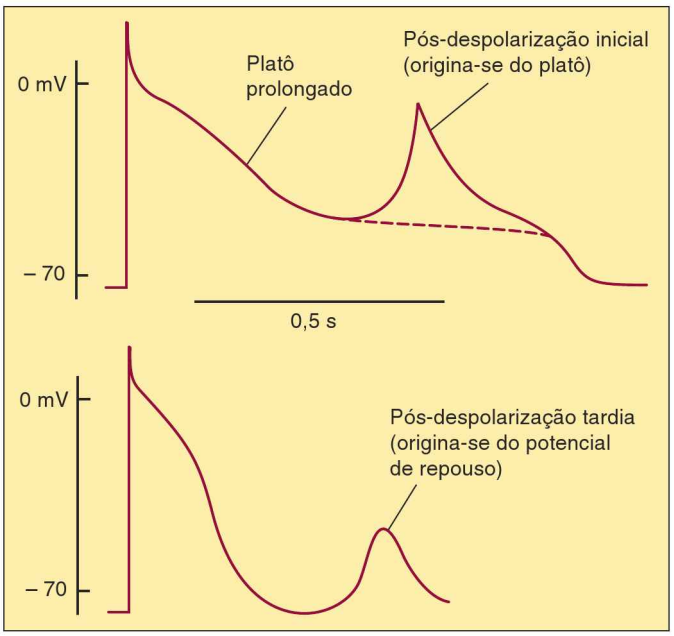


FIGURA 14-5 Duas formas de atividade anormal, pós-despolarizações precoce (**acima**) e tardia (**abaixo**). Em ambos os casos, as despolarizações anormais surgem durante ou depois de um potencial de ação evocado normalmente. Portanto, são com frequência referidas como a automaticidade "deflagrada"; isto é, precisam de um potencial de ação normal para seu início.

circulante gera "impulsos-filhos" que podem se disseminar para o restante do coração. Dependendo de quantas viagens completas o impulso reentrante realiza pelo trajeto antes de se encerrar, a arritmia pode manifestar-se como um ou alguns batimentos extras ou como uma taquicardia sustentada.

Para que a reentrada aconteça, devem coexistir três condições, conforme indicado na Figura 14-6. (1) Deve haver um obstáculo (anatômico ou fisiológico) para a condução homogênea, estabelecendo assim um circuito ao redor do qual a frente de onda reentrante possa se propagar. (2) Deve haver um bloqueio unidirecional em algum ponto no circuito; isto é, a condução deve terminar em uma direção, mas continuar na direção oposta (conforme demonstrado na Figura 14-6, o impulso pode diminuir de maneira gradual quando invade progressivamente o tecido mais despolarizado até que seja finalmente bloqueado — processo conhecido como condução decrescente). (3) O tempo de condução ao redor do circuito deve ser suficientemente longo para que o impulso retrógrado não entre no tecido refratário enquanto faz o trajeto ao redor do obstáculo; isto é, o tempo de condução deve superar o período refratário efetivo. É importante notar que a reentrada depende da condução que foi deprimida em alguma quantidade crítica, geralmente como uma consequência da lesão ou isquemia. Quando a velocidade de condução é muito lenta, ocorre o bloqueio bidirecional em lugar do unidirecional; quando o impulso reentrante é muito fraco, a condução pode falhar ou o impulso chegar tão tarde que colide com o próximo impulso regular. Por outro lado, quando a condução é muito rápida — isto é, quase normal — acontece a condução bidirecional em lugar do bloqueio unidirecional. Mesmo na presença do bloqueio unidirecional, quando o impulso viaja ao redor do obstáculo com muita rapidez, ele alcança o tecido que ainda é refratário. Os eletrocardiogramas representativos das arritmias importantes são demonstrados nas Figuras 14-7 e 14-8.

A lentificação da condução pode decorrer da depressão da corrente de sódio, da depressão da corrente de cálcio (a última principalmente no nodo AV) ou de ambas. Os fármacos que abolem a reentrada em geral tornam mais lenta a condução deprimida (ao bloquearem a corrente de sódio ou de cálcio) e causam o bloqueio bidirecional. Na teoria, a aceleração da condução (ao se aumentar a corrente de sódio ou de cálcio) também pode ser efetiva, mas apenas sob circunstâncias incomuns esse mecanismo explica a ação de qualquer fármaco disponível.

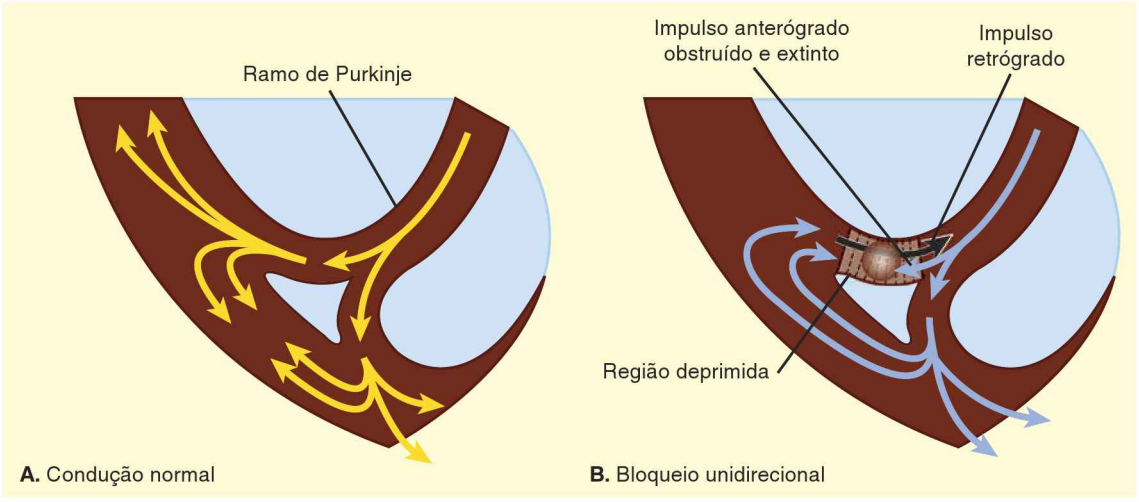


FIGURA 14-6 Diagrama esquemático de um circuito de reentrada que poderia ocorrer em pequenos ramos bifurcantes do sistema de Purkinje, onde entram na parede ventricular. **A**: Normalmente, a excitação elétrica ramifica-se ao redor do circuito, é transmitida para os ramos ventriculares e se extingue na outra extremidade do circuito devido à colisão dos impulsos. **B**: Uma área de bloqueio unidirecional desenvolve-se em um dos ramos, impedindo a transmissão anterógrada do impulso no local do bloqueio, mas o impulso retrógrado pode ser propagado por meio do sítio do bloqueio quando o impulso encontra o tecido excitável; isto é, o período refratário é mais curto do que o período de condução. Então, este impulso torna a excitar o tecido pelo qual passou anteriormente, estabelecendo a arritmia por reentrada.

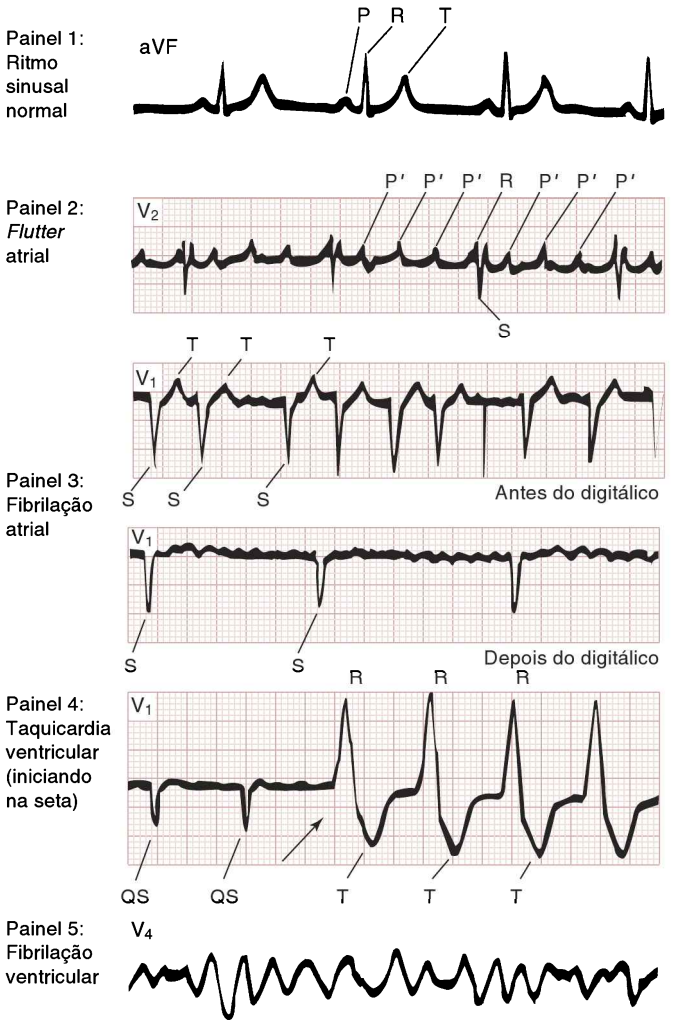


FIGURA 14-7 Eletrocardiogramas de ritmo sinusal normal e algumas arritmias comuns. As principais deflexões (P, Q, R, S e T) são rotuladas em cada registro eletrocardiográfico, exceto no painel 5, no qual a atividade elétrica está totalmente desorganizada e nenhuma dessas deflexões é passível de reconhecimento. (Modificada e reproduzida com autorização de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography,* 11th ed. McGraw-Hill, 1982.)

O alongamento (ou encurtamento) do período refratário também pode tornar menos provável a reentrada. Quanto mais longo for o período refratário no tecido próximo ao sítio do bloqueio, maior será a probabilidade de que o tecido ainda esteja refratário quando se tentar a reentrada. (De modo alternativo, quanto mais curto for o período refratário na região deprimida, menor será a probabilidade de que o bloqueio unidirecional aconteça.) Dessa maneira, a dispersão aumentada da refratariedade contribui para a reentrada, e os fármacos podem suprimir as arritmias ao reduzirem tal dispersão.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Mecanismos de ação

As arritmias são causadas pela atividade de marca-passo anormal ou pela propagação do impulso anormal. Assim, a meta da terapia das arritmias consiste em reduzir a atividade de marca-passo ectópica e modificar a condução ou a refratariedade nos circuitos de reentrada para desabilitar o movimento em círculo. Os principais mecanismos farmacológicos atualmente disponíveis à realização desses objetivos são (1) o bloqueio dos canais de cálcio, (2) o bloqueio dos efeitos autônomos simpáticos no coração, (3) o prolongamento do período refratário efetivo e (4) o bloqueio do canal de cálcio.

Os fármacos antiarrítmicos diminuem a automaticidade dos marca-passos ectópicos mais do que a do nodo SA. Também reduzem a condução e a excitabilidade e aumentam o período refratário em maior extensão no tecido despolarizado do que no tecido normalmente polarizado. Isso é feito sobretudo ao se bloquear seletivamente os canais de sódio ou de cálcio das células despolarizadas (Figura 14-9). Os fármacos bloqueadores de canais úteis do ponto de vista terapêutico se ligam de imediato aos canais ativados (i.e., durante a fase 0) ou aos inativados (i.e., durante a fase 2), mas se ligam mal ou não se ligam aos canais em repouso. Portanto, esses fármacos bloqueiam a atividade elétrica quando há taquicardia rápida (muitas ativações e inativações de canal por unidade de tempo) ou quando existe perda significativa do potencial em repouso (muitos canais inativados durante o repouso). Costuma-se descrever esse tipo de ação medicamentosa como **dependente do uso** ou **dependente do estado**; isto é, os canais utilizados com frequência, ou em estado inativado, são mais suscetíveis ao bloqueio. Os canais nas células normais que se tornam bloqueadas por um fármaco durante os ciclos de ativação-inativação normais perderão rapidamente o fármaco a partir dos receptores durante a porção de repouso do ciclo (Figura 14-9). Os canais no miocárdio cronicamente despolarizado (i.e., que apresenta potencial de repouso mais positivo do que – 75 mV) se recuperam do bloqueio com muita lentidão, quando se recuperam (ver também o painel à direita, Figura 14-4).

Nas células com automaticidade anormal, a maior parte desses fármacos reduz a inclinação da fase 4 ao bloquear os canais de sódio ou de cálcio, reduzindo assim a relação entre a permeabilidade ao sódio (ou potássio) e a permeabilidade ao potássio. Em consequência, o potencial de membrana durante a fase 4 se estabiliza mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio. Além disso, alguns agentes podem aumentar o limiar (tornando-o mais positivo). Os fármacos bloqueadores do β-adrenorreceptor reduzem indiretamente a inclinação da fase 4 ao bloquearem a ação cronotrópica positiva da norepinefrina (noradrenalina) no coração.

Nas arritmias por reentrada, as quais dependem da condução criticamente deprimida, a maioria dos agentes antiarrítmicos lentifica ainda mais a condução por meio de um ou ambos os mecanismos: (1) redução do estado de equilíbrio na quantidade de canais não bloqueados disponíveis, o que reduz as correntes excitatórias até um nível abaixo daquele necessário para a propagação (Figura 14-4, esquerda); (2) prolongamento do tempo de recuperação dos canais ainda capazes de atingir o estado de repouso e disponíveis, o que aumenta o período refratário efetivo (Figura 14-4, direita). Como resultado, as extrassístoles precoces são incapazes de se propagarem; os impulsos mais tardios se propagam com maior lentidão e estão sujeitos ao bloqueio de condução bidirecional.

Com tais mecanismos, os fármacos antiarrítmicos podem suprimir a automaticidade ectópica e a condução anormal que acontece nas células despolarizadas — tornando-as

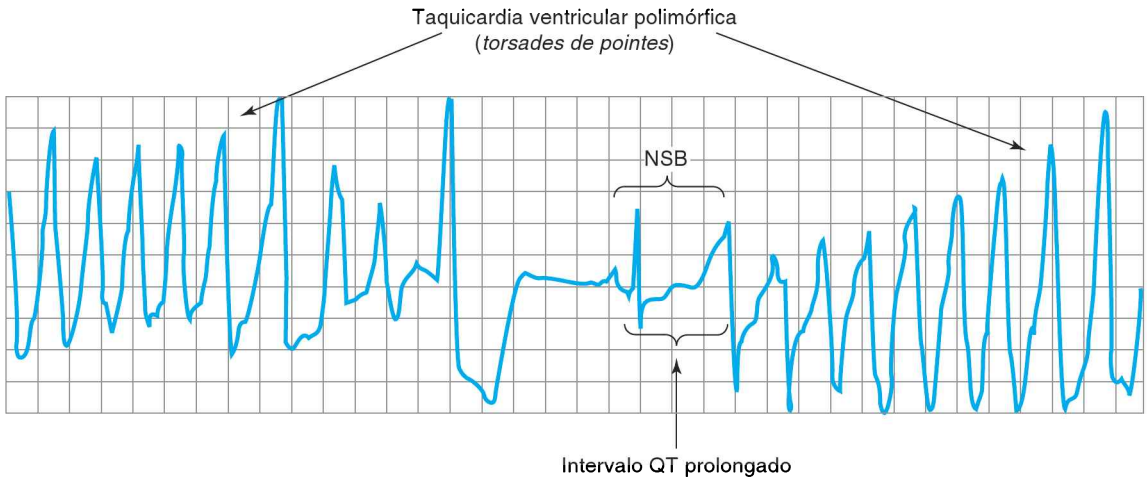


FIGURA 14-8 Eletrocardiograma de um paciente com a síndrome do QT longo durante dois episódios de *torsades de pointes*. A taquicardia ventricular polimórfica é observada no início deste traçado e para espontaneamente no meio do painel. Um único batimento sinusal normal (NSB) com um intervalo QT muito prolongado se faz presente, sucedido imediatamente por outro episódio de taquicardia ventricular do tipo *torsades*. Os sintomas usuais incluem tontura ou perda transitória da consciência. (Reproduzida, com autorização, de *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th edition, McGraw-Hill, 2007.)

eletricamente silenciosas — enquanto afetam, de forma mínima, a atividade elétrica nas regiões normalmente polarizadas do coração. No entanto, à medida que a dosagem é aumentada, os agentes também deprimem a condução no tecido normal, resultando, adiante, em arritmias *induzidas por fármaco*. Além disso, a concentração terapêutica (antiarrítmica) de fármaco nas circunstâncias iniciais do tratamento pode tornar-se "pró-arrítmica" (arritmogênica) durante frequências cardíacas rápidas (mais desenvolvimento do bloqueio), acidose (recuperação mais lenta do bloqueio para a maioria dos fármacos), hiperpotassemia ou isquemia.

■ AGENTES ANTIARRÍTMICOS ESPECÍFICOS

O esquema mais utilizado de classificação das ações do fármaco antiarrítmico reconhece quatro classes:

1. A ação de classe 1 é o bloqueio do canal de sódio. As subclasses desta ação refletem os efeitos sobre a duração do potencial de ação (APD) e a cinética do bloqueio do canal de sódio. Os fármacos com ação de classe 1A prolongam a APD e dissociam-se do canal com cinética intermediária; os fármacos com ação de classe 1B encurtam a APD em alguns tecidos do coração e dissociam-se do canal com cinética rápida; os fármacos com ação de classe 1C apresentam efeitos mínimos sobre a APD e dissociam-se do canal com cinética lenta.
2. A ação da classe 2 é simpaticolítica. Os fármacos com esta ação reduzem a atividade β-adrenérgica no coração.
3. A ação de classe 3 manifesta-se como prolongamento da APD. A maioria dos fármacos com esta ação bloqueia o componente rápido da corrente de potássio retificadora tardia, I_{Kr}.
4. A ação de classe 4 é o bloqueio da corrente de cálcio cardíaca. Esta ação lentifica a condução nas regiões em que a elevação do potencial de ação depende de cálcio, como, por exemplo, nodos SA e AV.

Um determinado fármaco pode ter múltiplas classes de ação conforme indicado por seus efeitos de membrana e eletrocardiográficos (ECG) (Tabelas 14-2 e 14-3). Por exemplo, a amiodarona compartilha todas as quatro classes de ação. Comumente, os fármacos são discutidos de acordo com a classe de ação predominante. Certos agentes antiarrítmicos, como, por exemplo, adenosina e magnésio, não se encaixam de imediato neste esquema e são descritos em separado.

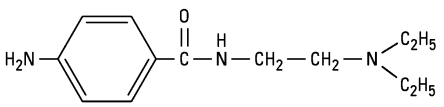
FÁRMACOS BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO (CLASSE 1)

Os fármacos com ação anestésica local bloqueiam os canais de sódio e reduzem a corrente de sódio, I_{Na}. Constituem o mais antigo grupo de agentes antiarrítmicos e ainda são bastante empregados.

PROCAINAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

Ao bloquear os canais de sódio, a procainamida lentifica a elevação do potencial de ação e a condução, e prolonga a duração do QRS do ECG. O fármaco também prolonga a APD (uma ação de classe 3) por meio do bloqueio inespecífico dos canais de potássio. O fármaco pode ser um pouco menos efetivo do que a quinidina (ver adiante) na supressão da atividade de marca-passo ectópica anormal, porém é mais efetivo no bloqueio dos canais de sódio nas células despolarizadas. A procainamida possui ações depressoras diretas sobre os nodos SA e AV, as quais são contrabalançadas apenas discretamente pelo bloqueio vagal induzido por fármaco.



Procainamida

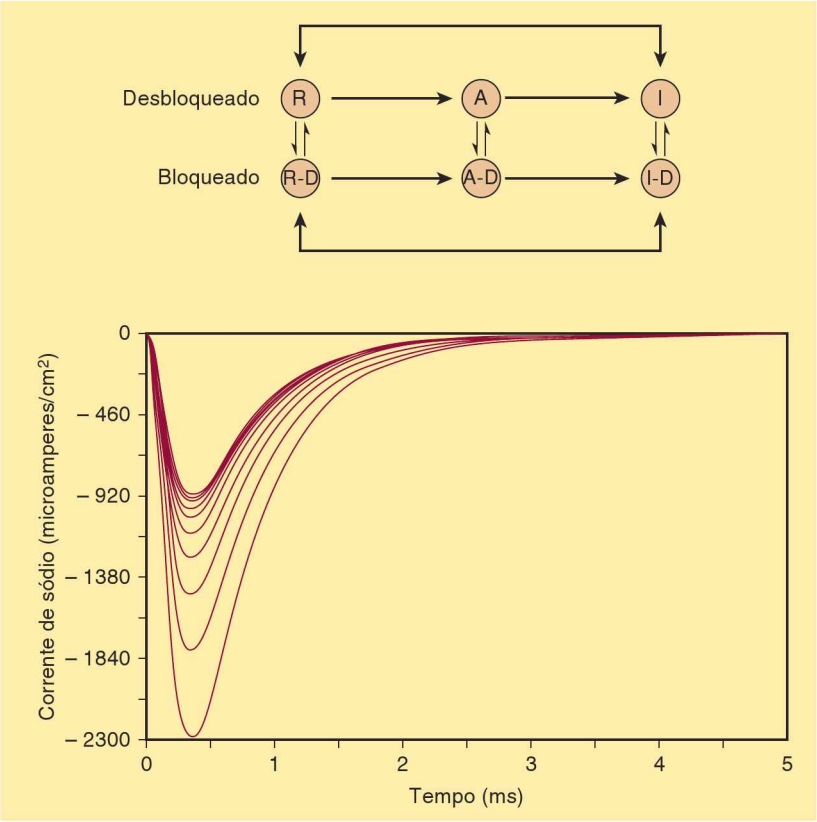


FIGURA 14-9 Bloqueio dos canais de sódio dependentes de estado e frequência por agentes antiarrítmicos. **Acima**: Diagrama de um mecanismo da ação depressora seletiva dos fármacos antiarrítmicos sobre os canais de sódio. A parte superior da figura mostra a população de canais que se movimenta através de um ciclo de atividade durante um potencial de ação na ausência de fármacos: R (em repouso) → A (ativado) → I (inativado). A recuperação acontece por meio da via I → R. Os fármacos antiarrítmicos (D) que agem ao bloquearem os canais de sódio podem ligar-se a seus receptores nos canais, conforme demonstrado pelas setas verticais, a fim de formarem complexos fármaco-canal, indicados como R-D, A-D e I-D. A ligação dos fármacos com o receptor varia com o estado do canal. A maior parte dos bloqueadores de canal de sódio se liga ao receptor do canal ativo e inativo com muito mais força do que com o canal em repouso. Além disso, a recuperação do estado I-D para o estado R-D é muito mais lenta do que de I para R. Em consequência, a atividade rápida (mais ativações e inativações) e a despolarização do potencial de repouso (mais canais em estado I) irão favorecer o bloqueio dos canais e suprimir seletivamente as células arrítmicas. **Abaixo**: Redução progressiva da corrente de sódio para dentro (deflexões para baixo) na presença de um derivado da lidocaína. A curva maior é a corrente de sódio inicial provocada por uma etapa de voltagem despolarizante; as subsequentes amplitudes de corrente de sódio são progressivamente reduzidas em virtude do bloqueio acumulado prévio e pelo bloqueio durante cada despolarização. (Adaptada com permissão de Starmer FC, Grant AO, Strauss HC: Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. Biophys J 1984;46:15.)

Efeitos extracardíacos

A procainamida possui propriedades de bloqueio ganglionar. Tal ação reduz a resistência vascular periférica e pode provocar hipotensão, em particular com o uso intravenoso. No entanto, nas concentrações terapêuticas, seus efeitos vasculares periféricos são menos proeminentes do que aqueles da quinidina. Em geral, a hipotensão está associada à infusão excessivamente rápida de procainamida ou à presença de disfunção ventricular esquerda grave subjacente.

Toxicidade

Os efeitos cardiotóxicos da procainamida incluem o prolongamento excessivo do potencial de ação, o prolongamento do intervalo Q-T e a indução da arritmia *torsades de pointes* e síncope. Também pode ocorrer a lentificação excessiva da condução. Podem ser precipitadas novas arritmias.

Um efeito colateral preocupante da terapia com procainamida a longo prazo é uma síndrome que se assemelha ao lúpus eritematoso e que, comumente, consiste em artralgia e artrite. Em alguns pacientes, também acontece pleurite, pericardite ou doença pulmonar parenquimatosa. O lúpus renal raramente é induzido por procainamida. Durante a terapia a longo prazo, as anormalidades sorológicas (p. ex, título de anticorpo antinuclear aumentado) acontecem em quase todos os pacientes, as quais, na ausência de sintomas, não constituem indicativo para a interrupção da terapia medicamentosa. Aproximadamente um terço dos pacientes que recebem terapia com procainamida por longo prazo desenvolve estes sintomas reversíveis relacionados com o lúpus.

Os outros efeitos colaterais incluem náuseas e diarreia (em cerca de 10% dos casos), exantema, febre, hepatite (menos de 5%) e agranulocitose (aproximadamente 0,2%).

Farmacocinética e dosagem

A procainamida pode ser administrada com segurança pelas vias intravenosa e intramuscular, sendo bem absorvida por via

TABELA 14-2 Ações dos agentes antiarrítmicos na membrana

Fármacos	Bloqueio dos canais de sódio		Período refratário		Bloqueio do canal de cálcio	Efeito sobre a atividade de marca-passo	Ação simpaticolítica
	Células normais	Células despolarizadas	Células normais	Células despolarizadas			
Adenosina	0	0	0	0	+	0	+
Amiodarona	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
Diltiazem	0	0	0	0	+++	↓↓	0
Disopiramida	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
Dofetilida	0	0	↑	?	0	0	0
Dronedarona	+	+	na	na	+	na	+
Esmolol	0	+	0	na	0	↓↓	+++
Flecainida	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
Ibutilida	0	0	↑	?	0	0	0
Lidocaína	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
Mexiletina	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
Procainamida	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
Propafenona	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
Propranolol	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
Quinidina	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
Sotalol	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
Verapamil	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
Vernacalante	+	+	+	+	na	0	na

na, dados indisponíveis.

oral. Um metabólito (*N*-acetilprocainamida, NAPA) possui atividade de classe 3. O acúmulo excessivo do NAPA foi implicado em *torsades de pointes* durante a terapia com procainamida, especialmente nos pacientes com insuficiência renal. Alguns indivíduos acetilam rapidamente a procainamida e desenvolvem altos níveis de NAPA. A síndrome do lúpus parece ser menos comum nesses pacientes.

A procainamida é eliminada por meio do metabolismo hepático em NAPA e pelos rins. Sua meia-vida é de apenas 3 a 4 horas, o que exige a dosagem frequente ou o uso de uma formulação de liberação lenta (a prática utilizada). A NAPA é eliminada pelos rins. Dessa maneira, a dosagem da procainamida deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência renal. O volume de distribuição reduzido e a *depuração* renal diminuído associado à insuficiência cardíaca também exigem a redução na dosagem. A meia-vida da NAPA é mais longa do que a da procainamida e, por conseguinte, se acumula mais lentamente. Assim, é importante medir os níveis plasmáticos tanto de procainamida quanto de NAPA, em especial nos pacientes com comprometimento circulatório ou renal.

Quando há necessidade de efeito rápido da procainamida, uma dose de ataque intravenosa de até 12 mg/kg pode ser administrada em uma velocidade de 0,3 mg/kg/min ou de modo mais lento. A dose de ataque é seguida por uma de manutenção de 2 a 5 mg/min, com a rigorosa monitoração dos níveis plasmáticos. O risco de toxicidade gastrintestinal (GI) ou cardíaca se eleva em concentrações plasmáticas superiores a 8 mcg/mL ou em concentrações de NAPA maiores do que 20 mcg/mL.

Para controle das arritmias ventriculares, uma dosagem total de procainamida de 2 a 5 g/dia geralmente se faz necessária. Em um paciente ocasional que acumula altos níveis de NAPA, a dosagem menos frequente é possível. Também se procede de tal forma na doença renal, caso em que a eliminação da procainamida é lentificada.

Uso terapêutico

A procainamida é efetiva contra a maioria das arritmias atriais e ventriculares. No entanto, muitos médicos tentam evitar a terapia por longo prazo por causa da exigência da dosagem frequente e da ocorrência comum de efeitos relacionados com o lúpus. A procainamida é o fármaco de segunda ou terceira escolha (depois da lidocaína ou da amiodarona) na maioria das unidades de terapia coronariana para o tratamento das arritmias ventriculares sustentadas associadas a infarto agudo do miocárdio.

QUINIDINA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

A quinidina apresenta ações similares às da procainamida; lentifica a elevação do potencial de ação e a condução, e prolonga

TABELA 14-3 Propriedades farmacológicas clínicas dos fármacos antiarrítmicos

Fármacos	Efeito sobre a frequência do nodo SA	Efeito sobre o período refratário do nodo AV	Intervalo PR	Duração do QRS	Intervalo QT	Utilidade em arritmias		Meia-vida
						Supraventriculares	Ventriculares	
Adenosina	↓ ↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	< 10 s
Amiodarona	↓↓[1]	↑↑	Variável	↑	↑↑↑↑	+++	+++	(semanas)
Diltiazem	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	–	4-8 h
Disopiramida	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 h
Dofetilida	↓(?)	0	0	0	↑↑	++	Nenhuma	7 h
Dronedarona					↑	+++	–	24 h
Esmolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	10 min
Flecainida	Nenhum,↓	↑	↑	↑↑↑	0	+[3]	++++	20 h
Ibutilida	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 h
Lidocaína	Nenhum [1]	Nenhum	0	0	0	Nenhum[4]	+++	1-2 h
Mexiletina	Nenhum [1]	Nenhum	0	0	0	Nenhum	+++	12 h
Procainamida	↓[1]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	3-4 h
Propafenona	0, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	5-7 h
Propranolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 h
Quinidina	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	6 h
Sotalol	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7 h
Verapamil	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	–	7 h
Vernacalante		↑	↑			+++	–	2 h

[1] Pode suprimir o nodo sinusal doente.

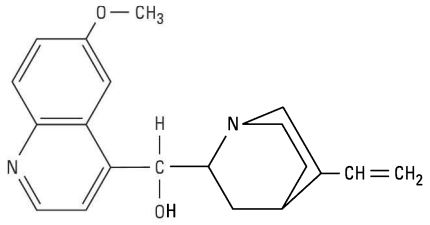
[2] Efeito anticolinérgico e ação depressora direta.

[3] Principalmente na síndrome de Wolff-Parkinson-White.

[4] Pode ser efetivo nas arritmias atriais causadas por digitálico.

[5] Meia-vida de metabólitos ativos muito mais longa.

a duração do QRS do ECG, ao bloquear os canais de sódio. O fármaco também prolonga a duração do potencial de ação por meio do bloqueio de vários canais de potássio. Seus efeitos cardíacos tóxicos incluem o prolongamento excessivo do intervalo QT e a indução da arritmia *torsades de pointes*. As concentrações tóxicas da quinidina também produzem bloqueio excessivo do canal de sódio com condução lentificada por todo o coração.



Quinidina

Efeitos extracardíacos

Efeitos GI colaterais, como diarreia, náuseas e vômitos, são observados em 33 a 50% dos pacientes. Síndrome de cefaleia, tontura e zumbido (**cinchonismo**) é percebida nas concentrações medicamentosas tóxicas. Reações idiossincrásicas ou imunológicas, inclusive trombocitopenia, hepatite, edema angioneurótico e febre, são raras.

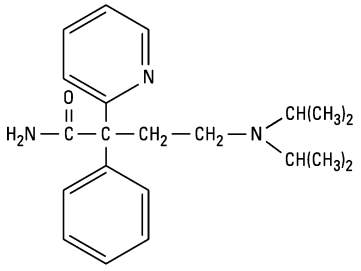
Farmacocinética e uso terapêutico

A quinidina é absorvida de imediato a partir do trato GI e eliminada por meio do metabolismo hepático. Raramente é utilizada por causa dos efeitos colaterais cardíacos e extracardíacos, bem como pela disponibilidade de fármacos antiarrítmicos mais bem tolerados.

DISOPIRAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

Os efeitos da disopiramida assemelham-se aos da procainamida e da quinidina. Seus efeitos antimuscarínicos são ainda mais acentuados do que os da quinidina. Portanto, um fármacos que lentifica a condução AV deve ser administrado com disopiramida quando se trata fibrilação ou *flutter* atrial.



Disopiramida

Toxicidade

As concentrações tóxicas da disopiramida podem precipitar todos os distúrbios eletrofisiológicos descritos sobre a quinidina. Como resultado de seu efeito inotrópico negativo, a disopiramida pode precipitar uma insuficiência cardíaca em pacientes sem disfunção miocárdica anterior ou em pacientes com depressão preexistente da função ventricular esquerda. Por causa desse efeito, a disopiramida não é usada como agente antiarrítmico de primeira linha nos Estados Unidos. Ela não deve ser usada nos pacientes com insuficiência cardíaca.

A atividade da disopiramida semelhante à da atropina contribui para a maioria de seus efeitos adversos simpáticos: retenção urinária (mais frequentemente, mas não de maneira exclusiva, nos pacientes com hiperplasia da próstata), boca seca, visão turva, constipação e agravamento de glaucoma preexistente. Tais efeitos podem requerer a interrupção do fármaco.

Farmacocinética e dosagem

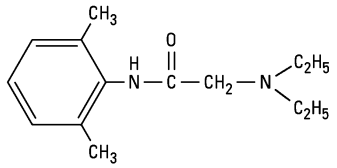
Nos Estados Unidos, a disopiramida somente está disponível para uso oral. Sua dosagem oral típica é de 150 mg, 3 vezes/dia, mas podem ser utilizados até 1 g/dia. Em pacientes com comprometimento renal, a dosagem deve ser reduzida. Por causa do perigo de precipitação de insuficiência cardíaca, não se recomendam doses de ataque.

Uso terapêutico

Embora a disopiramida tenha demonstrado efetividade em diversas arritmias supraventriculares, está aprovada nos Estados Unidos apenas para o tratamento das arritmias ventriculares.

LIDOCAÍNA (SUBGRUPO 1B)

A lidocaína possui baixa incidência de toxicidade e alto grau de eficácia nas arritmias associadas ao infarto agudo do miocárdio. É utilizada apenas pela via intravenosa.



Lidocaína

Efeitos cardíacos

A lidocaína bloqueia os canais de sódio com cinética rápida ativados e inativados (Figura 14-10); o bloqueio no estado inativado garante efeitos maiores sobre as células com potenciais de ação longa, como as células de Purkinje e ventriculares, em comparação com as células atriais. A cinética rápida nos potenciais de repouso normais resultam em recuperação a partir do bloqueio entre os potenciais de ação e nenhum efeito sobre a condução. A inativação aumentada e a cinética de não ligação mais lenta resultam na depressão seletiva da condução nas células despolarizadas. Pouco efeito é notado sobre o ECG no ritmo sinusal normal.

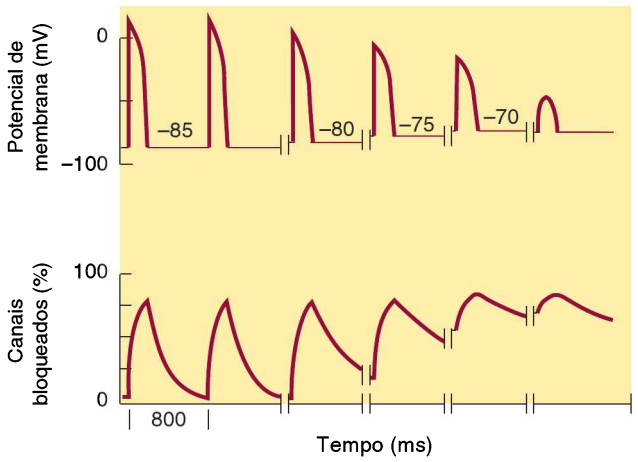


FIGURA 14-10 Simulação computadorizada do efeito do potencial de membrana em repouso sobre o bloqueio e desbloqueio dos canais de sódio pela lidocaína à medida que a membrana se despolariza. **Traçado superior**: Potenciais de ação em uma célula muscular ventricular. **Traçado inferior**: Percentual de canais bloqueados pelo fármaco. Mostra-se um segmento de tempo de 800 ms. O intervalo de tempo extra é indicado pelas rupturas nos traçados. **Lado esquerdo**: No potencial de repouso normal de – 85 mV, o fármaco combina-se com os canais abertos (ativados) e inativados durante cada potencial de ação, mas o bloqueio é rapidamente revertido durante a diástole porque a afinidade do fármaco por seu receptor é muito baixa quando o canal se recupera até o estado de repouso a – 85 mV. **Meio**: A lesão metabólica é simulada, como, por exemplo, na isquemia devido à oclusão coronária, que provoca despolarização gradual com o passar do tempo. Com os potenciais de ação subsequentes que se originam de potenciais mais despolarizados, a fração dos canais bloqueados aumenta porque mais canais permanecem no estado inativado em potenciais menos negativos (Figura 14-4, esquerda), e a constante de tempo para desbloqueio durante a diástole aumenta rapidamente em potenciais de repouso menos negativos (Figura 14-4, direita). **Direita**: Por causa da ligação medicamentosa acentuada, o bloqueio da condução e a perda de excitabilidade sobrevêm neste tecido; isto é, o tecido "doente" (tecido despolarizado) é suprimido de modo seletivo.

Toxicidade

A lidocaína é um dos bloqueadores de canal de sódio menos cardiotóxicos de uso atual. Os efeitos pró-arrítmicos, inclusive parada do nodo SA, agravamento da condução comprometida e arritmias ventriculares, são incomuns com o emprego da lidocaína. Em grandes doses, em especial nos pacientes com insuficiência cardíaca preexistente, a lidocaína pode causar hipotensão — em parte ao deprimir a contratilidade miocárdica.

Os efeitos colaterais mais comuns da lidocaína — como aqueles de outros anestésicos locais — são neurológicos: parestesias, tremores, náuseas de origem central, vertigem, distúrbios auditivos, turvação da fala e convulsões. Estes efeitos ocorrem, mais comumente, em pacientes idosos ou vulneráveis, ou quando uma dose do fármaco é administrada com muita rapidez. Os efeitos são relacionados com a dose e, em geral, têm curta duração; as convulsões respondem ao diazepam intravenoso. Em geral, quando são evitados níveis plasmáticos acima de 9 mcg/mL, a lidocaína é bem tolerada.

Farmacocinética e dosagem

Por causa de seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem, apenas 3% da lidocaína administrada por via oral aparecem no plasma. Assim, a lidocaína deve ser administrada por via parenteral. A lidocaína possui meia-vida de 1 a 2 horas. Nos adultos, uma dose de ataque de 150 a 200 mg administrada durante aproximadamente 15 minutos (como uma infusão única ou como uma série de doses em bolo lentas) deve ser seguida por uma infusão de manutenção de 2 a 4 mg/min para se alcançar um nível plasmático terapêutico de 2 a 6 mcg/mL. A determinação dos níveis plasmáticos de lidocaína é de grande valor ao se ajustar a velocidade de infusão. Pacientes ocasionais com infarto do miocárdio ou com outra doença aguda requerem (e toleram) concentrações mais elevadas. Talvez isso se deva à α_1-glicoproteína ácida plasmática aumentada, uma proteína reagente de fase aguda que se liga à lidocaína, gerando menor disponibilidade de fármaco livre para exercer seus efeitos farmacológicos.

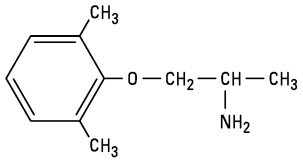
Nos pacientes com insuficiência cardíaca, o volume de distribuição e a depuração corporal total da lidocaína podem estar diminuídos. Portanto, as doses de ataque e de manutenção devem ser diminuídas. Como esses efeitos contrabalançam um ao outro, a meia-vida pode não estar aumentada tanto quanto o predito a partir apenas das alterações da depuração. Nos pacientes com doença hepática, a depuração plasmática está bastante reduzida, e o volume de distribuição, aumentado; a meia-vida de eliminação pode estar aumentada em três vezes ou mais. Na doença hepática, a dose de manutenção deve ser diminuída, mas podem ser administradas as doses de ataque usuais. A meia-vida de eliminação determina o intervalo de tempo até o estado de equilíbrio. Embora as concentrações em estado de equilíbrio sejam alcançadas em 8 a 10 horas nos pacientes normais e naqueles com insuficiência cardíaca, podem ser necessárias 24 a 36 horas nos pacientes com doença hepática. Os fármacos que diminuem o fluxo sanguíneo hepático (p. ex., propranolol, cimetidina) reduzem a depuração da lidocaína e, dessa forma, aumentam o risco de toxicidade, a menos que as velocidades de infusão diminuam. Com as infusões que duram mais de 24 horas, a depuração diminui, e as concentrações plasmáticas se elevam. A doença renal não tem efeito importante sobre a destinação da lidocaína.

Uso terapêutico

A lidocaína é o agente de escolha para o término da taquicardia ventricular e para a prevenção da fibrilação ventricular depois da cardioversão no quadro de isquemia aguda. No entanto, o uso *profilático* da lidocaína de rotina pode, na realidade, aumentar a mortalidade total, possivelmente por aumentar a incidência de assistolia e não faz parte do padrão de tratamento. Muitos médicos administram a lidocaína IV apenas nos casos de pacientes com arritmias.

MEXILETINA (SUBGRUPO 1B)

A mexiletina é um congênere da lidocaína ativo por via oral. Suas ações eletrofisiológicas e antiarrítmicas assemelham-se às da lidocaína. [O anticonvulsivante fenitoína (Capítulo 24)] também exerce efeitos eletrofisiológicos similares e foi usado como antiarrítmico.) A mexiletina é usada no tratamento de arritmias ventriculares. A meia-vida de eliminação é de 8 a 20 horas e permite a administração, duas a três vezes ao dia. A dosagem utilizada de mexiletina é de 600 a 1.200 mg/dia. Os efeitos colaterais relacionados com a dose costumam ser observados na dosagem terapêutica. São predominantemente neurológicos, incluindo tremor, visão turva e letargia. As náuseas também são um efeito comum.

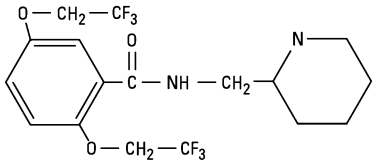


Mexiletina

A mexiletina também mostrou eficácia significativa no alívio de dor crônica, em especial da dor decorrente de neuropatia diabética e de lesão nervosa. A dosagem utilizada é de 450 a 750 mg/dia por via oral. Esta aplicação não é oficial, pois não consta da bula do produto.

FLECAINIDA (SUBGRUPO 1 C)

A flecainida é um bloqueador potente dos canais de sódio e potássio com cinética não bloqueadora lenta. (Embora bloqueie determinados canais de potássio, não prolonga o potencial de ação ou o intervalo QT.) Atualmente, é usada em pacientes com corações de outra forma normais que apresentam arritmias supraventriculares. Não tem efeitos antimuscarínicos.



Flecainida

A flecainida é muito efetiva na supressão de contrações ventriculares prematuras. No entanto, pode provocar a exacerbação grave da arritmia, mesmo quando doses normais são administradas a pacientes com taquiarritmias ventriculares preexistentes e aqueles com infarto do miocárdio prévio e ectopia ventricular. Isso foi bem demonstrado no Cardiac Arrhytmia Suppression Trial (CAST), encerrado prematuramente por causa de um aumento de duas vezes e meia na taxa de mortalidade nos pacientes que recebem flecainida e fármacos do grupo IC similares. A flecainida é bem absorvida e possui meia-vida de aproximadamente 20 horas. A eliminação ocorre por meio tanto do metabolismo hepático quanto do renal. A dosagem utilizada da flecainida é de 100 a 200 mg, 2 vezes/dia.

PROPAFENONA (SUBGRUPO 1C)

A propafenona possui algumas semelhanças estruturais com o propranolol e apresenta atividade de bloqueio β fraca. Seu espectro de ação é muito similar ao da quinidina, mas não prolonga seu potencial. A cinética de bloqueio do canal de sódio assemelha-se à da flecainida. A propafenona é metabolizada no fígado, com meia-vida média de 5 a 7 horas. A dosagem diária utilizada da propafenona é de 450 a 900 mg em três doses divididas. O fármaco é usado sobretudo em arritmias supraventriculares. Os efeitos colaterais mais comuns são o paladar metálico e a constipação; também pode ocorrer a exacerbação da arritmia.

MORICIZINA (SUBGRUPO 1C)

A moricizina é um derivado fenotiazínico antiarrítmico que foi utilizado para o tratamento de arritmias ventriculares. É um

bloqueador do canal de sódio relativamente potente que não prolonga a duração do potencial de ação. A moricizina foi retirada do mercado dos Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO β-ADRENOCEPTOR (CLASSE 2)

Efeitos cardíacos

O propranolol e os fármacos similares possuem propriedades antiarrítmicas por meio de sua ação bloqueadora do β-receptor e de efeitos diretos na membrana. Conforme descrito no Capítulo 10, alguns desses fármacos possuem seletividade aos receptores β_1 cardíacos; outros possuem atividade simpatomimética intrínseca; alguns possuem efeitos de membrana diretos acentuados, e outros prolongam o potencial de ação cardíaco. As contribuições relativas do bloqueio β e dos efeitos de membrana diretos para os efeitos antiarrítmicos desses fármacos não são totalmente conhecidos. Embora os β-bloqueadores sejam muito bem tolerados, sua eficácia para a supressão de despolarizações ectópicas ventriculares é menor do que a dos bloqueadores dos canais de sódio. No entanto, há boa evidência de que tais agentes podem evitar o infarto recorrente e a morte súbita nos pacientes que se recuperam de infarto agudo do miocárdio (ver Capítulo 10).

O **esmolol** é um β-bloqueador de ação curta usado sobretudo como fármaco antiarrítmico em casos de arritmias intraoperatórias e agudas. (Ver Capítulo 10 para mais informações.) O **sotalol** é um fármaco β-bloqueador não seletivo que prolonga o potencial de ação (ação de classe 3).

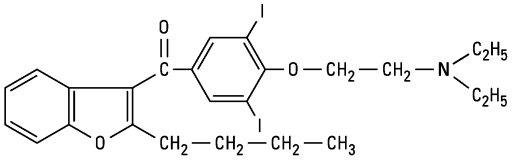
FÁRMACOS QUE PROLONGAM O PERÍODO REFRATÁRIO EFETIVO AO PROLONGAREM O POTENCIAL DE AÇÃO (CLASSE 3)

Estes fármacos prolongam os potenciais de ação, em geral ao bloquearem os canais de potássio no músculo cardíaco ou ao estimularem a corrente para dentro, por exemplo, por meio dos canais de sódio. O prolongamento do potencial de ação pela maioria desses fármacos com frequência exibe a propriedade indesejável de "dependência de uso invertido": o prolongamento do potencial de ação é acentuado de maneira mínima nas frequências rápidas (onde é desejável) e mais acentuado nas frequências lentas, onde pode contribuir para o risco de *torsades de pointes*.

Embora a maioria dos fármacos na classe produza prolongamento QT, há considerável variabilidade entre eles quanto à tendência pró-arrítmica para provocar *torsades de pointes* apesar do prolongamento significativo do intervalo QT. Recentes estudos sugerem que o prolongamento excessivo do QT isoladamente pode não ser o melhor preditor de *torsades de pointes* induzido por fármaco. Outros fatores importantes, além do prolongamento QT, incluem a estabilidade do potencial de ação e o desenvolvimento de um formato triangular (triangulação), a dependência de uso invertido e a dispersão da repolarização.

AMIODARONA

Nos Estados Unidos, a amiodarona está aprovada para uso oral e intravenoso no tratamento de arritmias ventriculares graves. No entanto, o fármaco também é bastante efetivo no tratamento de arritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial. Em consequência de seu amplo espectro de ação antiarrítmica, é muito utilizado em uma ampla variedade de arritmias. A amiodarona possui farmacocinética incomum e efeitos colaterais extracardíacos importantes. A **dronedarona**, um análogo que carece de átomos de iodo, recebeu recentemente a aprovação da Food and Drug Administration para o tratamento de *flutter* e fibrilação atriais. A **celivarona** é outro derivado do benzofurano não iodado similar à dronedarona que está atualmente sob estudos clínicos para uso na prevenção da recorrência da taquicardia ventricular.



Amiodarona

Efeitos cardíacos

A amiodarona prolonga bastante a duração do potencial de ação (e o intervalo QT no ECG) por meio do bloqueio de I_{Ki}. Durante a administração crônica, o I_{Ks} também é bloqueado. A duração do potencial de ação é prolongada de maneira uniforme em uma ampla faixa de frequências cardíacas; isto é, o fármaco não possui ação dependente do uso invertido. Apesar de sua atual classificação como agente de classe 3, a amiodarona também bloqueia significativamente os canais de sódio inativados. Sua ação de prolongar o potencial de ação reforça este efeito. A amiodarona também apresenta ações adrenérgica e bloqueadora do canal de cálcio fracas. As consequências dessas ações incluem a lentificação da frequência cardíaca e da condução do nodo AV. O amplo espectro de ações pode contribuir para sua eficácia relativamente alta e baixa incidência de torsades de pointes, apesar do prolongamento significativo do intervalo QT.

Efeitos extracardíacos

A amiodarona provoca vasodilatação periférica. Esta ação é proeminente depois da administração intravenosa e pode estar relacionada com a ação do veículo.

Toxicidade

A amiodarona pode produzir bradicardia sintomática e bloqueio cardíaco nos pacientes com doença preexistente do nodo AV ou sinusal. O fármaco acumula-se em muitos tecidos, inclusive no coração (10 a 50 vezes mais do que no plasma), pulmão, fígado e pele, concentrando-se nas lágrimas. A toxicidade pulmonar relacionada com a dose é o efeito colateral mais importante. Mesmo em uma dose baixa de 200 mg/dia ou menos, a fibrose pulmonar fatal pode ser observada em 1% dos pacientes. Pode ocorrer função hepática anormal e hepatite por hipersensibilidade durante o tratamento com amiodarona, e as provas de função hepática devem ser regularmente monitoradas. Os depósitos cutâneos resultam em fotodermatose e coloração cutânea cinza azulada nas regiões expostas ao sol, como as malares. Depois de algumas semanas de tratamento, os microdepósitos corneais assintomáticos estão presentes em quase todos os pacientes tratados com amiodarona.

Os halos desenvolvem-se nos campos visuais periféricos de alguns pacientes. Geralmente não é necessária a interrupção do fármaco. Raramente, uma neurite óptica progride para cegueira.

A amiodarona bloqueia a conversão periférica da tiroxina (T_4) em triiodotironina (T_3); também é uma fonte potencial de grandes quantidades de iodo inorgânico. A amiodarona pode resultar em hipo ou hipertireoidismo. A função tireóidea deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento e monitorada periodicamente. Como os efeitos foram descritos em quase todos os sistemas orgânicos, o tratamento com amiodarona deve ser reavaliado sempre que novos sintomas se desenvolverem, inclusive o agravamento da arritmia.

Farmacocinética

A amiodarona é absorvida de forma variável, com biodisponibilidade de 35 a 65%. Sofre metabolismo hepático, e o principal metabólito, a desetilamiodarona, é bioativo. A meia-vida de eliminação é complexa, com um componente rápido de 3 a 10 dias (50% do fármaco) e um componente mais lento de várias semanas. Depois da interrupção do fármaco, os efeitos são mantidos por 1 a 3 meses. Os níveis teciduais mensuráveis podem ser observados até 1 ano depois da interrupção. Uma dose de ataque total de 10 g comumente é atingida com doses diárias de 0,8 a 1,2 g. A dose de manutenção é de 200 a 400 mg por dia. Os efeitos farmacológicos podem ser rapidamente alcançados por meio da dose de ataque intravenosa. O efeito de prolongamento do QT é discreto com esta via de administração, enquanto a bradicardia e o bloqueio AV podem ser significativos.

A amiodarona apresenta muitas interações medicamentosas importantes, e todos os fármacos usados devem ser revistos quando se inicia o tratamento e quando a dose é ajustada. A amiodarona é um substrato do citocromo CYP3A4 hepático, e seus níveis são aumentados por fármacos que inibem esta enzima, como o bloqueador do receptor H_2 da histamina cimetidina. Os fármacos que induzem a CYP3A4, como rifampicina, diminuem a concentração de amiodarona, quando administrados ao mesmo tempo. A amiodarona inibe várias enzimas citocromo P450 e pode resultar em altos níveis de muitos fármacos, inclusive estatinas, digoxina e varfarina. A dose de varfarina deve ser reduzida em um terço ou metade após o início de uso da amiodarona, com controle rigoroso dos tempos de protrombina.

Uso terapêutico

As doses baixas (100 a 200 mg/dia) de amiodarona são efetivas na manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial. O fármaco é efetivo na prevenção da taquicardia ventricular recorrente. Ela não está associada a um aumento na mortalidade em pacientes com doença da artéria coronária ou com insuficiência cardíaca. Em muitos centros, o cardioversor-desfibrilador implantado (ICD) sucedeu à terapia medicamentosa como a modalidade primária de tratamento da taquicardia ventricular, mas a amiodarona pode ser utilizada como terapia auxiliar para diminuir a frequência de descargas desconfortáveis do cardioversor desfibrilador. O fármaco aumenta o marca-passo e o limiar de desfibrilação, e tais aparelhos requerem a redefinição de parâmetros depois que se atingiu uma dose de manutenção.

DRONEDARONA

A dronedarona é um análogo estrutural da amiodarona em que os átomos de iodo foram removidos do anel fenil e um grupamento metanossulfonil foi acrescentado ao anel benzofurano. O design destinou-se a eliminar a ação do fármaco original sobre o metabolismo da tiroxina e a modificar a meia-vida do fármaco. Nenhuma disfunção tireóidea ou toxicidade pulmonar foi reportada nos estudos de curto prazo. No entanto, foi relatada a toxicidade hepática, inclusive dois casos graves que exigiram transplante de fígado. Como a amiodarona, a dronedarona tem ações em múltiplos canais, inclusive bloqueando I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Ca} e I_{Na}. Ela também possui ação de bloqueio β-adrenérgico. O fármaco mostra uma meia-vida de 24 horas e pode ser administrado duas vezes ao dia em uma dose fixa de 400 mg. A absorção da dronedarona aumenta duas ou três vezes quando administrada com alimento, o que deve ser comunicado aos pacientes como parte das instruções de dosagem. A eliminação da dronedarona é principalmente não renal. No entanto, ela inibe a secreção tubular de creatinina, resultando em aumento de 10 a 20% na creatinina sérica. Contudo, como a taxa de filtração glomerular permanece inalterada, nenhum ajuste se faz necessário. A dronedarona é tanto um substrato quanto um inibidor da CY3A4, não devendo ser administrada ao mesmo tempo com inibidores potentes desta enzima, como os azóis e agentes antifúngicos similares e inibidores da protease.

A dronedarona restaura o ritmo sinusal em um pequeno percentual de pacientes (< 15%) com fibrilação atrial. Ela produz uma redução de 10 a 15 bpm da frequência ventricular em comparação com o placebo. A dronedarona duplicou o intervalo entre os episódios de recorrência de fibrilação atrial em pacientes com fibrilação atrial paroxística. Estudos iniciais sugeriram uma redução na mortalidade ou na hospitalização em pacientes com fibrilação atrial. No entanto, um estudo dos efeitos da dronedarona na fibrilação atrial permanente foi encerrado em 2011 por causa do risco aumentado de morte, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca. De maneira similar, um estudo da dronedarona na insuficiência cardíaca avançada foi encerrado prematuramente por causa de aumento na mortalidade. O fármaco porta uma advertência de "tarja preta" contra seu uso na insuficiência cardíaca descompensada aguda ou avançada (classe IV).

VERNACALANTE

O sucesso limitado de fármacos altamente específicos que visam os canais iônicos isolados e a eficácia dos bloqueadores de múltiplos canais iônicos, como a amiodarona, deslocaram a ênfase no desenvolvimento de fármacos antiarrítmicos para a última classe de fármacos. O vernacalante é um bloqueador de múltiplos canais iônicos desenvolvido para o tratamento da fibrilação atrial.

O vernacalante prolonga o período refratário efetivo atrial e lentifica a condução sobre o nodo AV. O período refratário efetivo ventricular permanece inalterado. Na dose clínica máxima de 1.800 mg/dia, o vernacalante não modifica o intervalo QT no ECG. O vernacalante bloqueia I_{Kur}, I_{ACh} e I_{to}. Essas correntes desempenham papéis primordiais na repolarização atrial, e seus bloqueios contribuem para o prolongamento do período refratário efetivo atrial. O fármaco é um bloqueador menos potente de I_{Kr} e, em consequência, produz menor prolongamento da APD no ventrículo; isto é, o efeito do prolongamento da APD é relativamente átrio específico. O vernacalante também produz bloqueio uso-dependente do canal de sódio. A recuperação do bloqueio é rápida, de tal modo que só se observa o bloqueio significativo em frequências rápidas ou em potenciais de membrana

baixos. Na faixa da concentração terapêutica, o vernacalante não possui efeito sobre a frequência cardíaca.

Toxicidade

Os efeitos colaterais do vernacalante incluem disgeusia (distúrbio do paladar), espirros, parestesia, tosse e hipotensão.

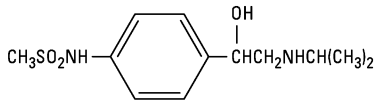
Farmacocinética e usos terapêuticos

Os dados farmacocinéticos para o vernacalante são limitados. Depois da administração IV, o fármaco é metabolizado no fígado pela CYP2D6 com meia-vida de 2 horas. No entanto, em um regime oral de 900 mg vezes/dia, observou-se uma concentração sanguínea sustentada 2 durante um intervalo de 12 horas. Os estudos clínicos com o fármaco oral utilizaram um regime de dosagem de duas vezes ao dia.

O vernacalante intravenoso é efetivo na conversão da fibrilação atrial de início recente para o ritmo sinusal normal em 50% dos pacientes. A aprovação final para esta finalidade está pendente. O fármaco está sob estudos clínicos quanto à manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial paroxística ou preexistente.

SOTALOL

O sotalol possui ações tanto de bloqueio do receptor β-adrenérgico (classe 2) quanto de prolongamento do potencial de ação (classe 3). O fármaco é formulado como uma mistura racêmica do D- e L-sotalol. A totalidade da atividade de bloqueio β-adrenérgico reside no isômero L; os isômeros D e L compartilham as ações de prolongamento do potencial de ação. A ação bloqueadora β-adrenérgica não é cardiosseletiva e é máxima nas doses abaixo daquelas necessárias para o prolongamento do potencial de ação.



Sotalol

O sotalol é bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade de aproximadamente 100%. Não é metabolizado no fígado e não se liga às proteínas plasmáticas. A excreção se faz predominantemente pelos rins na forma inalterada com meia-vida de cerca de 12 horas. Por causa de sua farmacocinética simples, o sotalol exibe poucas interações medicamentosas diretas. Seu efeito colateral cardíaco mais significativo é uma extensão de sua ação farmacológica: uma incidência de *torsades de pointes* relacionada com a dose que se aproxima de 6% na maior dose diária recomendada. Os pacientes com insuficiência cardíaca franca podem experimentar depressão adicional da função ventricular esquerda durante o tratamento com sotalol.

O sotalol está aprovado para o tratamento das arritmias ventriculares com risco de vida e para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial. Também está aprovado para o tratamento de arritmias supraventriculares e ventriculares no grupo etário pediátrico. O sotalol diminui o limiar para a desfibrilação cardíaca.

DOFETILIDA

A dofetilida possui a ação de prolongamento do potencial de ação de classe 3. Esta ação é efetuada por um bloqueio dose-dependente do componente rápido da corrente de potássio retificadora tardia (I_{Kr}), e o bloqueio da I_{Kr} aumenta na hipopotassemia. A dofetilida não produz bloqueio relevante de outros canais de potássio ou do canal de sódio. Por causa da lenta velocidade de recuperação a partir do bloqueio, a extensão deste mostra pouca dependência da frequência de estimulação. No entanto, a dofetilida mostra menor prolongamento do potencial de ação em frequências rápidas por causa da importância aumentada de outros canais de potássio, como o I_{Ks} em frequências mais elevadas.

A dofetilida exibe biodisponibilidade de 100%. O verapamil aumenta a concentração plasmática máxima de dofetilida ao aumentar o fluxo sanguíneo intestinal. Cerca de 80% de uma dose oral são eliminados na forma inalterada por meio dos rins; o restante é eliminado na urina como metabólitos inativos. Os inibidores do mecanismo de secreção de cátion renal, por exemplo cimetidina, prolongam a meia-vida de dofetilida. Como os efeitos de prolongamento do QT e os riscos de pró-arritmia ventricular estão diretamente relacionados com a concentração plasmática, a dosagem de dofetilida deve se basear na depuração estimada da creatinina. O tratamento com a dofetilida deve ser iniciado no hospital depois da medição basal do intervalo QT corrigido para a frequência (QT_c) e dos eletrólitos séricos. O QT_c basal de > 450 ms (500 ms na presença de retardo da condução intraventricular), bradicardia de < 50 bpm e hipopotassemia são contraindicações relativas para sua utilização.

A dofetilida é aprovada na manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial. Também é efetiva na restauração do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial.

IBUTILIDA

A ibutilida, semelhante à dofetilida, lentifica a despolarização cardíaca por meio do bloqueio do componente rápido (I_{Kr}) da corrente de potássio retificadora tardia. A ativação da corrente de sódio lenta para dentro também foi sugerida como um mecanismo adicional do prolongamento do potencial de ação. Depois da administração intravenosa, a ibutilida é rapidamente depurada por meio do metabolismo hepático. Os metabólitos são excretados pelos rins. A meia-vida de eliminação alcança, em média, 6 horas.

A ibutilida intravenosa é utilizada para a conversão aguda do *flutter* atrial e da fibrilação atrial em ritmo sinusal normal. O fármaco é mais efetivo no *flutter* atrial do que na fibrilação atrial, com um intervalo de tempo médio até o término de 20 minutos. O efeito colateral mais importante é o prolongamento excessivo do intervalo QT e *torsades de pointes*. Os pacientes requerem a monitoração contínua do ECG por 4 horas depois da infusão de ibutilida ou até que o QT_c retorne ao valor basal.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (CLASSE 4)

Estes fármacos, dos quais o verapamil é o protótipo, foram primeiramente introduzidos como agentes antianginosos e são discutidos em mais detalhes no Capítulo 12. O verapamil e o diltiazem também possuem efeitos antiarrítmicos. As di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino) não compartilham a eficácia antiarrítmica e podem *precipitar* as arritmias.

VERAPAMIL

Efeitos cardíacos

O verapamil bloqueia os canais de cálcio do tipo L ativados e inativados. Assim, seu efeito é mais acentuado nos tecidos que se despolarizam com frequência, naqueles que estão menos completamente polarizados em repouso, e naqueles em que a ativação depende apenas da corrente de cálcio, como os nodos SA e AV. O tempo de condução e o período refratário efetivo do nodo AV são consistentemente prolongados por concentrações terapêuticas. Em geral, o verapamil lentifica o nodo SA por meio de sua ação direta, mas sua ação hipotensora ocasionalmente resulta em um pequeno aumento reflexo da frequência SA.

O verapamil pode suprimir as pós-despolarizações precoces e tardias, antagonizando as respostas lentas que se originam no tecido gravemente despolarizado.

Efeitos extracardíacos

O verapamil causa vasodilatação periférica, o que pode ser benéfico na hipertensão e nos distúrbios vasoespásticos periféricos. Seus efeitos sobre a musculatura lisa produzem inúmeros efeitos extracardíacos (ver Capítulo 12).

Toxicidade

Os efeitos cardiotóxicos do verapamil estão relacionados com a dose e, em geral, são evitáveis. Um erro comum tem sido administrar o verapamil intravenoso em paciente com taquicardia ventricular erroneamente diagnosticada como supraventricular. Nesse quadro, pode ocorrer hipotensão e fibrilação ventricular. Os efeitos inotrópicos negativos do verapamil podem limitar sua utilidade clínica nos corações doentes (ver Capítulo 12). O verapamil pode induzir o bloqueio AV quando utilizado em grandes doses ou em pacientes com doença nodal AV. Este bloqueio pode se tratado com atropina e com estimulantes do receptor β.

Os efeitos extracardíacos adversos incluem constipação, desânimo, nervosismo e edema periférico.

Farmacocinética e dosagem

A meia-vida do verapamil é de aproximadamente 7 horas. Ele é metabolizado pelo fígado; depois da administração oral, sua biodisponibilidade é de apenas 20%. Portanto, o verapamil deve ser administrado com cautela nos pacientes com disfunção hepática ou perfusão hepática comprometida.

Nos pacientes adultos sem insuficiência cardíaca ou doença do nodo SA ou AV, o verapamil parenteral pode ser utilizado para terminar a taquicardia supraventricular, embora a adenosina seja o agente de primeira escolha. A dosagem do verapamil é um bolo inicial de 5 mg administrado durante 2 a 5 minutos, seguido, alguns minutos depois, por um segundo bolo de 5 mg, quando necessário. Depois disso, as doses de 5 a 10 mg podem ser administradas a cada 4 a 6 horas ou empregada uma infusão constante de 0,4 mcg/kg/min.

As dosagens orais efetivas são mais elevadas do que a dosagem intravenosa por causa do metabolismo de primeira passagem e variam desde 120 mg a 640 mg diários, divididos em três ou quatro doses.

Uso terapêutico

A taquicardia supraventricular é a principal indicação arrítmica para o verapamil. A adenosina ou o verapamil são preferidos em relação a antigos tratamentos (propranolol, digoxina, edrefônio e agentes vasoconstritores) e à cardioversão para o término da arritmia. O verapamil também pode reduzir a frequência ventricular na fibrilação e no *flutter* atriais. Apenas raramente ele converte o *flutter* e a fibrilação atriais para o ritmo sinusal. O verapamil é ocasionalmente útil nas arritmias ventriculares. Contudo, a administração intravenosa em paciente com taquicardia ventricular sustentada pode provocar colapso hemodinâmico.

DILTIAZEM

O diltiazem parece similar em eficácia ao verapamil no controle das arritmias supraventriculares, incluindo o controle da frequência na fibrilação atrial. Uma forma intravenosa de diltiazem está disponível para a última indicação e provoca hipotensão ou bradiarritmias de maneira relativamente rara.

AGENTES ANTIARRÍTMICOS MISTOS

Determinados agentes utilizados no tratamento das arritmias não são adequados à organização convencional das classes 1 a 4, como o digitálico (discutido no Capítulo 13), a adenosina, o magnésio e o potássio. Também fica claro que determinados fármacos não antiarrítmicos, como os que agem sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, óleo de peixe e estatinas, podem reduzir a recorrência de taquicardias e da fibrilação em pacientes com cardiopatia coronariana ou com insuficiência cardíaca congestiva.

ADENOSINA

Mecanismo e uso clínico

A adenosina é um nucleosídeo que ocorre naturalmente por todo o organismo. Sua meia-vida no sangue é inferior a 10 segundos. Seu mecanismo de ação envolve a ativação de uma corrente de K^+ retificadora para dentro da célula e a inibição da corrente de cálcio. Os resultados dessas ações são a hiperpolarização acentuada e a supressão dos potenciais de ação cálcio-dependentes. Quando administrada como dose em bolo, a adenosina inibe diretamente a condução do nodo AV e aumenta o período refratário deste nodo, mas apresenta efeitos menores sobre o nodo SA. Atualmente, a adenosina é o fármaco de escolha para a conversão imediata da taquicardia supraventricular paroxística ao ritmo sinusal por causa de sua alta eficácia (90 a 95%) e duração de ação muito curta. Em geral, é administrada em uma dose em bolo de 6 mg, seguida, quando necessário, por uma dose de 12 mg. Uma variante incomum da taquicardia ventricular é sensível à adenosina. O fármaco é menos efetivo na presença de bloqueadores do receptor de adenosina, como a teofilina ou a cafeína, e seus efeitos são potencializados por inibidores da captação de adenosina, como o dipiridamol.

Toxicidade

A adenosina provoca rubor em cerca de 20% dos pacientes e falta de ar ou sensação de queimação no tórax (talvez relacionada com o broncospasmo) em mais de 10%. A indução do bloqueio AV de alto grau pode acontecer, mas exibe duração muito curta. Pode ocorrer a fibrilação atrial. As toxicidades menos comuns incluem cefaleia, hipotensão, náuseas e parestesias.

Terapia não farmacológica das arritmias cardíacas

Há mais de 100 anos se reconheceu que a reentrada em modelos *in vitro* simples (p. ex., anéis de tecidos de condução) era interrompida de forma permanente ao se transeccionar o circuito de reentrada. Atualmente, este conceito é aplicado nas arritmias cardíacas com trajetos anatômicos definidos (p. ex., reentrada atrioventricular usando vias acessórias, reentrada do nodo atrioventricular, *flutter* atrial e algumas formas de taquicardia ventricular) por meio do tratamento com **ablação por cateter de radiofrequência** ou com frio extremo, **crioablação**. O mapeamento das vias de reentrada e ablação pode ser realizado por meio de cateteres enfiados no coração a partir de artérias e veias periféricas. Estudos recentes demonstraram que a fibrilação atrial paroxística e persistente podem surgir de uma das veias pulmonares. Ambas as formas de fibrilação atrial podem ser curadas ao se isolarem eletricamente as veias pulmonares por meio de ablação por cateter de radiofrequência ou durante a cirurgia cardíaca concomitante.

Outra forma de terapia não farmacológica é o **cardioversor-desfribilador implantável** (**ICD**, na sigla em inglês) um aparelho que pode detectar de modo automático e tratar arritmias potencialmente fatais, como a fibrilação ventricular. Os ICDs são bastante utilizados em pacientes que foram reanimados, e vários estudos mostraram que o tratamento com ICD reduz a mortalidade nos pacientes com doença da artéria coronária que apresentam uma fração de ejeção ≤ 30% e nos pacientes com insuficiência cardíaca de classe II ou III e nenhuma história prévia de arritmias. O crescente emprego de terapias antiarrítmicas não farmacológicas reflete tanto os avanços nas tecnologias relevantes quanto uma apreciação crescente dos perigos da terapia de longo prazo com os fármacos atualmente disponíveis.

MAGNÉSIO

Originalmente empregado em pacientes com arritmia induzida por digitálico que estavam com hipomagnesemia, a infusão de magnésio mostrou ter efeitos antiarrítmicos em alguns pacientes com níveis séricos normais de magnésio. Os mecanismos desses efeitos não são conhecidos, porém se reconhece que o magnésio influencia a Na^+/K^+-ATPase, os canais de sódio, determinados canais de potássio e os canais de cálcio. A terapia com magnésio parece indicada nos pacientes com arritmias induzidas por digitálico, quando a hipomagnesemia está presente; também está indicada em alguns pacientes com *torsades de pointes* mesmo quando o magnésio sérico está normal. A dosagem utilizada é de 1 g (como sulfato) administrada por via intravenosa durante 20 minutos e repetida uma vez, quando necessário. A plena compreensão da ação e das indicações da utilização do magnésio como um fármaco antiarrítmico aguarda maiores pesquisas.

POTÁSSIO

O significado das concentrações de íons de potássio dentro e fora da membrana da célula cardíaca foi discutido anteriormente neste capítulo. Os efeitos do K^+ sérico crescente podem ser resumidos como (1) a ação despolarizante do potencial de repouso e (2) a ação estabilizadora do potencial de membrana, com a última causada por permeabilidade aumentada ao potássio. A hipopotassemia resulta em risco aumentado de pós-despolarizações precoces e tardias, além da atividade de marca-passo ectópica, em especial na presença do digitálico. A hiperpotassemia deprime os marca-passos ectópicos (a hiperpotassemia grave é necessária para suprimir o nodo SA) e lentifica a condução. Como o potássio, tanto insuficiente quanto em excesso, é potencialmente arritmogênico, a terapia vai no sentido da normalização dos gradientes de potássio e das reservas no organismo.

■ PRINCÍPIOS NO USO CLÍNICO DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

A margem entre a eficácia e a toxicidade é particularmente estreita nos fármacos antiarrítmicos. Os riscos e os benefícios devem ser considerados com cuidado (ver Quadro: Princípios do uso dos fármacos antiarrítmicos aplicados à fibrilação atrial).

Avaliação pré-tratamento

Várias etapas importantes devem ser empreendidas antes do início de qualquer terapia antiarrítmica:

1. **Eliminar a causa.** Os fatores precipitantes devem ser reconhecidos e eliminados, quando possível. Incluem não somente as anormalidades da homeostasia interna, como a hipoxia ou anormalidades eletrolíticas (sobretudo hipopotassemia ou hipomagnesemia), mas também a terapia medicamentosa e os estados de doenças subjacentes, como o hipertireoidismo ou a doença cardíaca. É importante separar este substrato anormal dos fatores deflagradores, como a isquemia miocárdica ou a dilatação cardíaca aguda, a qual se trata e se reverte por diferentes meios.
2. **Fazer um diagnóstico consistente.** Um diagnóstico de arritmia consistente deve ser estabelecido. Por exemplo, o uso do verapamil em pacientes com taquicardia ventricular erroneamente diagnosticada como supraventricular pode levar à hipotensão catastrófica e à parada cardíaca. À medida que métodos cada vez mais sofisticados para caracterização dos mecanismos de arritmia subjacentes se tornam disponíveis e são validados, pode ser possível direcionar determinados fármacos no sentido de mecanismos de arritmia específicos.
3. **Determinar a condição basal.** A cardiopatia subjacente é um determinante fundamental da seleção de fármacos para uma determinada arritmia em um certo paciente. É primordial saber se o coração possui alguma anormalidade estrutural. Poucos fármacos antiarrítmicos têm sua segurança compovada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com cardiopatia isquêmica. Na realidade, alguns fármacos comportam um risco pró-arrítmico documentado em determinados estados patológicos, como fármacos de classe IC em pacientes com cardiopatia isquêmica. Uma linha de base confiável deve ser estabelecida contra a qual se julga a eficácia de qualquer intervenção antiarrítmica subsequente. Diversos métodos estão disponíveis para a quantificação dessa linha de base. Há a monitoração ambulatorial prolongada, os estudos eletrofisiológicos que

Princípios do uso dos fármacos antiarrítmicos aplicados à fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais comum observada em nível clínico. Sua prevalência aumenta desde ~ 0,5% nos indivíduos com menos de 65 anos até 10% nos indivíduos com mais de 80 anos. Em geral, o diagnóstico é direto por meio de um ECG. O ECG também possibilita a identificação de um infarto do miocárdio prévio, da hipertrofia ventricular esquerda e da pré-excitação ventricular. O hipertireoidismo é uma importante causa tratável de fibrilação atrial, sendo que as provas da função tireóidea devem ser obtidas no momento do diagnóstico para se excluir tal possibilidade. Com a história clínica e com o exame físico como guias, a presença ou a extensão da cardiopatia subjacente devem ser avaliadas, preferivelmente com técnicas não invasivas como a ecocardiografia.

O tratamento da fibrilação atrial é iniciado para aliviar os sintomas do paciente e evitar as complicações da tromboembolia e da insuficiência cardíaca induzida por taquicardia, o resultado das frequências cardíacas descontroladas prolongadas. O objetivo inicial do tratamento é o controle da frequência ventricular. Comumente, isto é atingido por meio da utilização de um fármaco bloqueador do canal de cálcio isolado ou em combinação com um bloqueador β-adrenérgico. A digoxina pode ser valiosa na presença de insuficiência cardíaca. Um segundo objetivo é a restauração e manutenção do ritmo sinusal normal. Diversos estudos mostram que o controle da frequência (manutenção da frequência ventricular na faixa de 60 a 80 bpm) apresenta melhor resultado de risco-benefício do que o ritmo normal (conversão para o ritmo sinusal normal) na saúde a longo prazo dos pacientes com fibrilação atrial. Quando considerado desejável o controle do ritmo, o ritmo sinusal é geralmente restaurado por cardioversão DC nos Estados Unidos; em alguns países, utiliza-se um fármaco antiarrítmico de classe 1. Para os pacientes com fibrilação atrial paroxística, o ritmo sinusal normal pode ser restaurado com uma única dose oral grande de propafenona ou de flecainida, desde que a segurança seja inicialmente documentada em um ambiente monitorado. A ibutilida intravenosa pode restaurar o ritmo sinusal de imediato. Para a restauração do ritmo sinusal em uma emergência, como na fibrilação atrial associada à hipotensão ou à angina, a cardioversão DC constitui a modalidade preferida. Um fármaco antiarrítmico de classe 1 ou de classe 3 é então empregado para manutenção do ritmo sinusal normal.

reproduzem uma determinada arritmia, a reprodução de uma determinada arritmia pelo exercício em esteira, ou a monitoração transtelefônica para registro de arritmias esporádicas, contudo sintomáticas.

4. **Questionar a necessidade da terapia.** A simples identificação de uma anormalidade do ritmo cardíaco não requer necessariamente tratamento da arritmia. Uma excelente justificativa para o tratamento conservador foi fornecida pelo Cardiac Arrhytmia Suppression Trial (CAST).

Riscos e benefícios

Os benefícios da terapia antiarrítmica são, na realidade, relativamente difíceis de se estabelecer. Os dois tipos de benefícios são visualizados: a redução dos sintomas relacionados com a arritmia, como palpitações, síncope ou parada cardíaca, e a redução na mortalidade a longo prazo nos pacientes assintomáticos. Entre os fármacos aqui destacados, apenas os β-bloqueadores foram associados com efetividade à redução da mortalidade em pacientes relativamente assintomáticos, mas não se estabeleceu o mecanismo subjacente a este efeito (ver Capítulo 10).

A terapia antiarrítmica comporta inúmeros riscos. Em alguns casos, o risco de uma reação adversa relaciona-se com as dosagens ou concentrações plasmáticas altas. Os exemplos incluem o tremor induzido pela lidocaína ou o cinchonismo induzido pela quinidina. Em outros casos, as reações adversas não estão relacionadas com as concentrações plasmáticas altas (p. ex., agranulocitose induzida pela procainamida). Em muitas reações adversas graves aos fármacos antiarrítmicos, a *combinação* da terapia medicamentosa com a cardiopatia subjacente parece importante.

Diversas síndromes específicas de provocação de arritmia por fármacos antiarrítmicos também foram identificadas, cada qual com seu mecanismo fisiopatológico básico e seus fatores de risco. Fármacos como quinidina, sotalol, ibutilida e dofetilida, que atuam — pelo menos em parte — por lentificar a repolarização e prolongar os potenciais de ação cardíacos, podem resultar em acentuado prolongamento QT e *torsades de pointes*. O tratamento de *torsades de pointes* requer o reconhecimento da arritmia, a retirada de qualquer agente agressor, a correção da hipopotassemia e o tratamento com manobras para aumentar a frequência cardíaca (marca-passo ou isoproterenol); o magnésio intravenoso também parece efetivo, mesmo em pacientes com níveis de magnésio normais.

Os fármacos que lentificam acentuadamente a condução, como a flecainida, ou as altas concentrações de quinidina podem resultar em frequência aumentada de arritmias por reentrada, notadamente a taquicardia ventricular em pacientes com infarto do miocárdio prévio nos quais talvez esteja presente um circuito de reentrada potencial. Aqui, o tratamento consiste no reconhecimento e na retirada do agente agressor e na aplicação de sódio intravenoso.

Condução da terapia antiarrítmica

A urgência da situação clínica determina a via e a velocidade do início da medicação. Quando a ação imediata do fármaco se faz necessária, dá-se preferência à via intravenosa. Os níveis medicamentosos terapêuticos podem ser atingidos por meio da administração de múltiplos bolos intravenosos *lentos*. A terapia medicamentosa pode ser considerada efetiva quando a arritmia visada é suprimida (de acordo com a medida empregada para quantificá-la na linha de base) e as reações adversas estão ausentes. Em contrapartida, a terapia medicamentosa não deve ser considerada ineficaz a menos que aconteçam reações adversas em um momento em que as arritmias não estão suprimidas.

A monitoração das concentrações plasmáticas do fármaco auxilia no controle da terapia antiarrítmica. As concentrações plasmáticas do fármaco também são importantes no estabelecimento da complacência durante a terapia a longo prazo, bem como na detecção de interações medicamentosas que possam resultar em concentrações muito elevadas em dosagens baixas do fármaco ou em concentrações muito baixas em dosagens altas.

RESUMO Fármacos antiarrítmicos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CLASSE 1A				
• Procainamida	Bloqueio da I_{Na} (primário) e I_{Kr} (secundário)	Lentifica a velocidade de condução e a frequência do marca-passo • prolonga a duração do potencial de ação e dissocia-se do canal de I_{Na} com a cinética intermediária • efeitos depressores diretos sobre os nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV)	Maioria das arritmias atriais e ventriculares • fármaco de segunda escolha para a maioria das arritmias ventriculares sustentadas associadas ao infarto agudo do miocárdio	Oral, IV, IM • eliminada por metabolismo hepático em *N*-acetilprocainamida (NAPA; ver o texto) e eliminação renal • NAPA implicada em *torsades de pointes* nos pacientes com insuficiência renal • *Toxicidade*: Hipotensão • terapia por longo prazo produz sintomas reversíveis relacionados ao lúpus
• *Quinidina: Similar à procainamida, porém mais tóxica (cinchonismo, torsades); raramente utilizada nas arritmias; ver Capítulo 52 para malária*				
• *Disopiramida: Similar à procainamida, mas efeitos antimuscarínicos significativos; pode precipitar a insuficiência cardíaca; não é comumente utilizada*				
CLASSE 1B				
• Lidocaína	Bloqueio do canal de sódio (I_{Na})	Bloqueia os canais ativados e inativados com cinética rápida • não prolonga e pode encurtar o potencial de ação	Termina as taquicardias ventriculares e impede a fibrilação ventricular depois da cardioversão	IV • metabolismo hepático de primeira passagem • reduzir a dose nos pacientes com insuficiência cardíaca ou doença hepática • *Toxicidade:* Sintomas neurológicos
• *Mexiletina; Congênere ativo da lidocaína por via oral; usado em arritmias ventriculares, síndromes de dor crônica*				
CLASSE 1C				
• Flecainida	Bloqueio do canal de sódio (I_{Na})	Dissocia-se do canal com cinética lenta • nenhuma alteração na duração do potencial de ação	Arritmias supraventriculares em pacientes com coração normal • não utilizar em condições isquêmicas (pós-infarto do miocárdio)	Oral • metabolismo hepático e renal • meia-vida — 20 horas • *Toxicidade*: Pró-arrítmico
• *Propafenona: Ativa por via oral, atividade β-bloqueadora fraca; arritmias supraventriculares; metabolismo hepático*				
• *Moricizina: Derivado fenotiazínico, ativo por via oral; arritmias ventriculares, pró-arrítmico. Retirado do mercado nos EUA*				
CLASSE 2				
• Propranolol	Bloqueio do β-adrenorreceptor	Efeitos diretos sobre a membrana (bloqueio do canal de sódio) e prolongamento da duração do potencial de ação • lentifica a automaticidade do nodo SA e a velocidade de condução do nodo AV	Arritmias atriais e prevenção do infarto recorrente e da morte súbita	Oral, parenteral • duração 4 a 6 horas • *Toxicidade:* Asma, bloqueio AV, insuficiência cardíaca aguda • *Interações:* Com outros depressores cardíacos e fármacos hipotensores
• *Esmolol: De ação curta, apenas IV; utilizado para arritmias intraoperatórias e outras arritmias agudas*				
CLASSE 3				
• Amiodarona	Bloqueia canais de I_{Kr}, I_{Na}, I_{Ca-L}, β-adrenorreceptores	Prolonga a duração do potencial e ação e o intervalo QT • lentifica a frequência cardíaca e a condução do nodo AV • baixa incidência de *torsades de pointes*	Arritmias ventriculares graves e arritmias supraventriculares	Oral, IV • absorção e acúmulo tecidual variáveis • metabolismo hepático, eliminação complexa e lenta • *Toxicidade:* Bradicardia e bloqueio cardíaco no coração doente, vasodilatação periférica, toxicidade pulmonar e hepática • hipertireoidismo ou hipotireoidismo • *Interações:* Muitas, baseadas no metabolismo do CYP
• Dofetilida	Bloqueio do I_{Kr}	Prolonga o potencial de ação, período refratário efetivo	Manutenção ou restauração do ritmo sinusal na fibrilação atrial	Oral • excreção renal • *Toxicidade: torsades de pointes* (iniciar no hospital) • *Interações:* Aditivo com outros fármacos que prolongam o intervalo QT
• *Sotalol: Bloqueador β-adrenérgico e I_{Kr}, propriedades diretas de prolongamento do potencial de ação, usar para arritmias ventriculares, fibrilação atrial*				
• *Ibutilida: Bloqueador do canal de potássio, pode ativar a corrente para dentro; uso IV para conversão na fibrilação e flutter atriais*				
• *Dronedarona: Derivado da amiodarona; ações em múltiplos canais, reduz a mortalidade nos pacientes com fibrilação atrial*				
• *Vernacalante: Sob pesquisa, ações em múltiplos canais nos átrios, prolonga a refratariedade atrial, efetivo na fibrilação atrial*				

(continua)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CLASSE 4				
• Verapamil	Bloqueio do canal de cálcio (Tipo $I_{Ca\text{-}L}$)	Lentifica a automaticidade do nodo SA e a velocidade de condução do nodo AV • diminui a contratilidade cardíaca • reduz a pressão arterial	Taquicardias supraventriculares, hipertensão, angina	Oral, IV • metabolismo hepático • cautela em pacientes com disfunção hepática • *Toxicidade e Interações:* Ver Capítulo 12
MISCELÂNEA				
• Adenosina	Ativa o I_K retificador para dentro • bloqueia I_{Ca}	Muito breve, comumente bloqueio AV completo	Taquicardias supraventriculares paroxísticas	Apenas IV • duração 10 a 15 segundos • *Toxicidade:* Rubor, opressão torácica, tontura • *Interações:* Mínimas
• Magnésio	Mal compreendido • interage com Na^+/K^+-ATPase, canais de K^+ e Ca^{2+}	Normaliza ou aumenta o Mg^{2+} plasmático	*Torsades de pointes* • arritmias induzidas por digitálico	IV • duração dependente da dosagem • *Toxicidade*: Fraqueza muscular na superdosagem
• Potássio	Aumenta a permeabilidade ao K^+, correntes de K^+	Lentifica os marca-passos ectópicos • lentifica a velocidade de condução no coração	Arritmias induzidas por digitálico • arritmias associadas à hipopotassemia	Oral, IV • *Toxicidade*: Arritmias reentrantes, fibrilação ou parada na superdosagem

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO

Disopiramida
Oral: cápsulas de 100, 150 mg
Oral, liberação controlada: cápsulas de 100, 150 mg

Flecainida
Oral: comprimidos de 50, 100, 150 mg

Gluconato de quinidina (62% de quinidina base)
Oral, liberação sustentada: comprimidos de 324 mg
Parenteral: 80 mg/mL para injeção

Lidocaína
Parenteral: 100 mg/mL para injeção; 10, 20 mg/mL para injeção IV; 40, 100, 200 mg/mL para misturas IV; solução IV (5% de glicose/água) pré-misturada de 2, 4, 8 mg/mL

Mexiletina
Oral: cápsulas 150, 200, 250 mg

Procainamida
Oral: comprimidos e cápsulas de 250,375, 500 mg
Oral, liberação sustentada: comprimidos de 250, 500, 750, 1.000 mg
Parenteral: 500 mg/mL para injeção

Propafenona
Oral: comprimidos, cápsulas de 150, 225, 300 mg

Sulfato de quinidina (83% de quinidina base)
Oral: comprimidos de 200, 300 mg
Oral, liberação sustentada: comprimidos de 300 mg

Poligalacturonato de quinidina (60% de quinidina base)
Oral: comprimidos de 275 mg

β-BLOQUEADORES APROVADOS PARA USO COMO ANTIARRÍTMICOS

Acebutolol
Oral: cápsulas de 200, 400 mg

Esmolol
Parenteral: 10 mg/mL, 250 mg/mL para injeção IV

Propranolol
Oral: comprimidos de 10, 20, 40, 60, 80, 90 mg
Oral, liberação sustentada: cápsulas de 60, 80, 120, 160 mg
Solução oral: 4, 8 mg/mL
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

AGENTES QUE PROLONGAM O POTENCIAL DE AÇÃO

Amiodarona
Oral: comprimidos de 100, 200, 400 mg
Parenteral: 150 mg/3 mL para infusão IV

Dofetilida
Oral: cápsulas de 125, 250, 500 µg

Dronedarona
Oral: comprimidos de 400 mg

Ibutilida
Parenteral: 0,1 g/mL para infusão IV

Sotalol
Oral: cápsulas de 80, 120, 160, 240 mg

BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO

Diltiazem

Oral: comprimidos de 30, 60, 90, 120 mg; cápsulas de liberação estendida ou sustentada de 60, 90, 120, 180, 240, 300, 340 e 420 mg (uso não oficial nas arritmias)
Parenteral: 5 mg/mL para injeção IV

Verapamil

Oral: comprimidos de 40, 80, 120 mg
Oral, liberação sustentada: cápsulas de 100, 120, 180, 240 mg
Parenteral: 5 mg/2 mL para injeção

MISCELÂNEA

Adenosina

Parenteral: 3 mg/mL para injeção

Sulfato de magnésio

Parenteral: 125, 500 mg/mL para infusão IV

REFERÊNCIAS

Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol 2002;17:43.

Chen YH et al.: KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003;299:251.

Cho HC, Marban E: Biological therapies for cardiac arrhythmias-can genes and cells replace drugs and devices? Circ Res 2010;106:674.

Cho H-S, Takano M, Noma A: The electrophysiological properties of spontaneously beating pacemaker cells isolated from mouse sinoatrial node. J Physiol 2003;550:169.

Das MK, Zipes DP: Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. J Cardiovasc Pharmacol 2010;55(5):438.

Duan D et al.: Functional role of anion channels in cardiac diseases. Acta Pharmacol Sin 2005;26:265.

Dumaine R, Antzelevitch C: Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol 2002;17:36.

Echt DS et al. for the CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781.

Fedida D: Vernakalant (RSD1235): A novel, atrial-selective antifibrillatory agent. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:519.

Fuster V et al.: ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006;114:700.

Grant AO: Recent advances in the treatment of arrhythmias. Circ J 2003; 67:651.

Grant AO: Cardiac ion channels. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2009;2:185.

Hondeghem LM: Relative contributions of TRIaD and QT to proarrhythmia. J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18:655.

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri: Genetic mutations and inherited arrhythmias. http://www.fsm.it/cardmoc.

Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001;104:569.

Khan IA: Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. Am J Med 2002;112:58.

Marrus SB, Nerbonne JM: Mechanisms linking short- and long-term electrical remodeling in the heart. . .is it a stretch? Channels 2008;2(2):117.

Mohler PJ, Gramolini AO, Bennett V: Ankyrins. J Cell Biol 2002;115:1565.

Morady F: Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:124.

Splawski I, et al.: Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8089.

Srivatsa U, Wadhani N, Singh AB: Mechanisms of antiarrhythmic drug actions and their clinical relevance for controlling disorders of cardiac rhythm. Curr Cardiol Rep 2002;4:401.

Starmer FC, Grant AO, Strauss HC: Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. Biophys J 1984;46:15.

Subbiah RN, Campbell TJ, Vandenberg JI: Inherited cardiac arrhythmia syndromes: What have they taught us about arrhythmias and anti-arrhythmic therapy? Clin Exp Pharmacol Physiol 2004;31:906.

van Gelder I et al.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1834.

Wehrens XHT, Lehnart SE, Marks AR: Ryanodine receptor-targeted anti-arrhythmic therapy. NY Acad Sci 2005;1047:366.

Wolbrette D et al.: Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: Approval and efficacy. Vasc Health Risk Manag 2010;6:517.

Wyse DG et al.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta sintomas significativos durante os episódios recorrentes de fibrilação atrial. A frequência cardíaca máxima não é particularmente alta. A manutenção do ritmo sinusal parece importante neste paciente. O ecocardiograma demonstra comprometimento da função ventricular esquerda. Seria apropriada a seleção de um fármaco tolerado na insuficiência cardíaca e com capacidade documentada de converter ou evitar a fibrilação atrial (p. ex., dofetilida ou amiodarona).

CAPÍTULO

15

Agentes diuréticos

Harlan E. Ives, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem, já idoso, de 65 anos de idade, chega ao serviço de emergência com intensa dispneia. A esposa relata que ele já sabe, há muito tempo, que é hipertenso, porém nunca apresentou sintomas, de modo que se recusa a tomar qualquer fármaco anti-hipertensivo. Nesse último mês, percebeu a ocorrência de edema crescente nos tornozelos, redução da tolerância ao exercício e dificuldade para dormir deitado. Entretanto, não relata nenhum episódio de dor torácica ou desconforto. Neste momento, ele apresenta edema depressível dos joelhos e sente-se muito desconfortável ao deitar. Os sinais vitais são os seguintes: pressão arterial de 190/140 mmHg, pulso de 120 bpm e frequência respiratória de 20/min. A ausculta do tórax revela roncos altos, porém o eletrocardiograma é negativo, exceto por evidências de hipertrofia ventricular esquerda. Foi-lhe dado um diurético por via intravenosa, e o paciente foi internado na unidade de terapia intensiva. Qual diurético seria mais apropriado para esse caso de edema pulmonar agudo associado a insuficiência cardíaca? Quais os possíveis efeitos tóxicos dessa terapia?

As anormalidades no volume de líquidos e na composição dos eletrólitos representam distúrbios clínicos comuns e importantes. Os fármacos que bloqueiam as funções específicas de transporte dos túbulos renais constituem ferramentas clínicas valiosas no tratamento desses distúrbios. Embora diversos agentes que aumentam o volume de urina (diuréticos) tenham sido descritos desde a antiguidade, apenas em 1937 os inibidores de anidrase carbônica foram descritos pela primeira vez, e somente em 1957 um agente diurético muito mais útil e poderoso (clorotiazida) tornou-se disponível.

Tecnicamente, um "diurético" aumenta o volume de urina, enquanto um "natriurético" provoca aumento na excreção renal de sódio, e um "aquarético" aumenta a excreção de água sem solutos. Como quase sempre aumentam também a excreção de água, os natriuréticos são habitualmente denominados diuréticos. Os diuréticos osmóticos e os antagonistas do hormônio antidiurético (ver "Agentes que alteram a excreção de água") são aquaréticos, que não atuam diretamente como natriuréticos.

Este capítulo é dividido em três seções. Na primeira, trata-se dos principais mecanismos de transporte dos túbulos renais. O néfron é dividido, do ponto de vista estrutural e funcional, em vários segmentos (Figura 15-1, Tabela 15-1). São também discutidos vários autacoides, que exercem múltiplos eventos complexos nos processos fisiológicos renais (adenosina, prostaglandinas e urodilatina, um autacoide renal estritamente relacionado com o peptídeo natriurético atrial). Na segunda seção, descreve-se a farmacologia dos agentes diuréticos. Muitos fármacos diuréticos exercem efeitos sobre proteínas transportadoras específicas de membrana nas células epiteliais dos túbulos renais. Outros diuréticos exercem efeitos osmóticos, que impedem a reabsorção de água (manitol), inibem as enzimas (acetazolamida) ou interferem em receptores de hormônios nas células epiteliais renais (factanos ou antagonistas da vasopressina). A fisiologia de cada segmento do néfron está estreitamente ligada à farmacologia básica dos fármacos que atuam nesse local, o que se aborda na segunda seção. Na terceira seção, são analisadas as aplicações clínicas dos diuréticos.

■ MECANISMOS DE TRANSPORTE DOS TÚBULOS RENAIS

TÚBULO PROXIMAL

O bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), o cloreto de sódio (NaCl), a glicose, os aminoácidos e outros solutos orgânicos são reabsorvidos por meio de sistemas de transporte específicos na porção inicial do túbulo proximal (túbulo convulato proximal, TCP). Os íons de potássio (K^+) são reabsorvidos por meio da via paracelular. A água sofre reabsorção passiva para manter a osmolalidade do líquido tubular proximal em um nível quase constante. À medida que o líquido tubular é processado ao

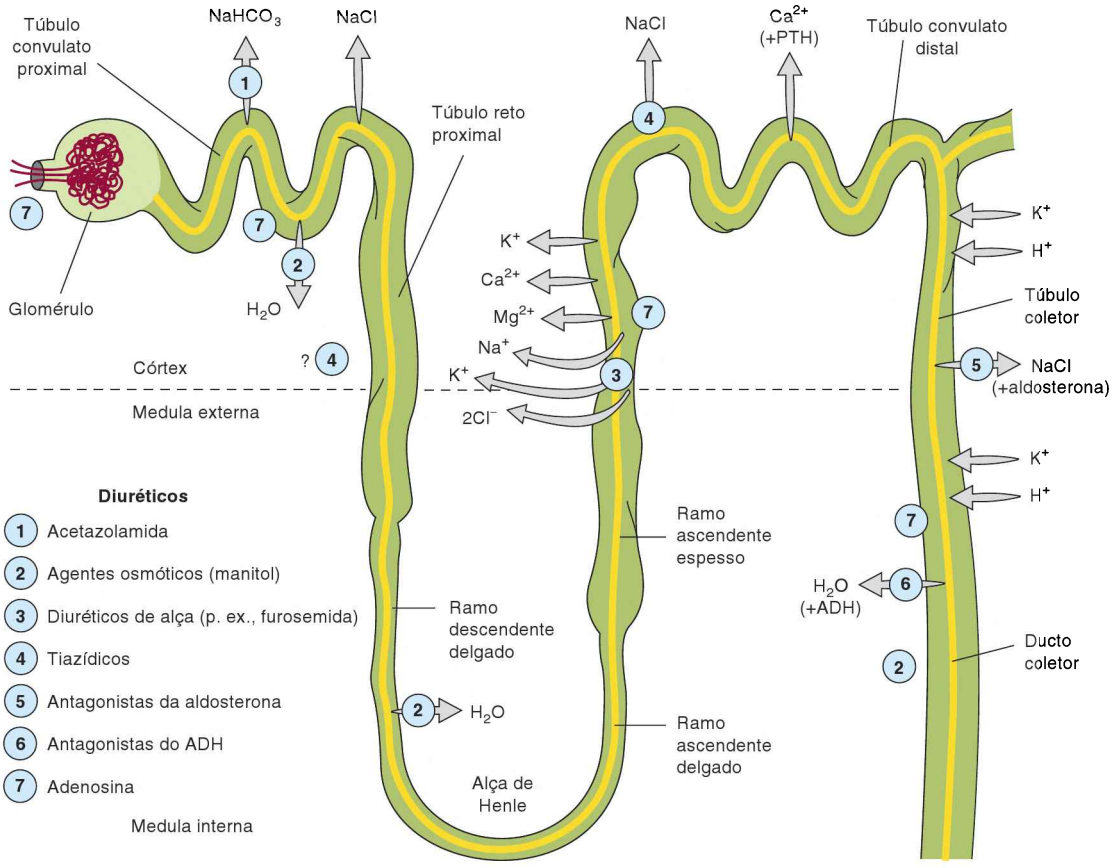


FIGURA 15-1 Sistemas de transporte tubular e locais de ação dos diuréticos. ADH, hormônio antidiurético; PTH, paratormônio.

TABELA 15-1 Principais segmentos do néfron e suas funções

Segmento	Funções	Permeabilidade à água	Principais transportadores e alvos farmacológicos na membrana apical	Diurético com ação principal
Glomérulo	Formação do filtrado glomerular	Extremamente alta	Nenhum	Nenhum
Túbulo convoluto proximal (TCP)	Reabsorção de 65% do $Na^+/K^+/CA^{2+}$ e Mg^{2+} filtrados; 85% do $NaHCO_3$ e quase 100% da glicose e dos aminoácidos. Reabsorção isosmótica de água.	Muito alta	Na/H^1 (NHE3), anidrase carbônica	Inibidores da anidrase carbônica Antagonistas da adenosina (em fase de investigação)
Túbulo proximal, segmentos retos	Secreção e reabsorção de ácidos e bases orgânicos, incluindo ácido úrico e a maioria dos diuréticos.	Muito alta	Transportadores de ácidos (p. ex., ácido úrico) e bases	Nenhum
Ramo descendente delgado da alça de Henle	Reabsorção passiva de água	Alta	Aquaporinas	Nenhum
Ramo ascendente espesso (RAE) da alça de Henle	Reabsorção ativa de 15-25% do $Na^+/K^+/Cl^-$ filtrados; reabsorção secundária de Ca^+ e Mg^{2+}	Muito baixa	Na/K/sCl (NKCC2)	Diuréticos de alça
Túbulo convoluto distal (TCD)	Reabsorção ativa de 4-8% do Na^+ e Cl^- filtrados; a reabsorção de Ca^{2+} está sob controle do paratormônio	Muito baixa	Na/Cl (NCC)	Tiazídicos
Túbulo coletor cortical (TCC)	Reabsorção de Na^+ (2-5%) acoplada à secreção de K^+ e H^+	Variável[2]	Canais de Na (ENaC), canais de K,[1] transportador[1] de H^+, aquaporinas	Diuréticos poupadores de k^+ Antagonistas da adenosina (em fase de investigação)
Tubo coletor medular	Reabsorção de água sob o controle da vasopressina	Variável[2]	Aquaporinas	Antagonistas da vasopressina

[1] Não constitui um alvo dos fármacos atualmente disponíveis.
[2] Controlada pela atividade da vasopressina.

longo da extensão do túbulo proximal, as concentrações luminais desses solutos diminuem em relação à concentração de inulina, um marcador experimental que é filtrado, mas não é secretado nem absorvido pelos túbulos renais. Cerca de 66% dos íons de sódio (Na^+) filtrados, 85% do $NaHCO_3$, 65% do K^+, 60% da água e praticamente toda a glicose e os aminoácidos filtrados são reabsorvidos no túbulo proximal.

Entre os diversos solutos reabsorvidos no túbulo proximal, os mais relevantes para a ação diurética são o $NaHCO_3$ e o NaCl. Entre os agentes diuréticos atualmente disponíveis, apenas um grupo (os inibidores de anidrase carbônica, que bloqueiam a reabsorção de $NaHCO_3$) atua predominantemente no TCP. Tendo em vista a grande quantidade de NaCl absorvida nesse segmento, um fármaco capaz de bloquear especificamente a absorção tubular proximal de NaCl poderia atuar como diurético de particular potência. Os antagonistas receptores de adenosina, que atualmente são objeto de intensa pesquisa clínica, atuam principalmente no TCP e parecem induzir uma diurese de NaCl, e não de $NaHCO_3$. A reabsorção de bicarbonato de sódio no TCP é iniciada pela ação de um permutador de Na^+/H^+ (NHE3) localizado na membrana luminal das células epiteliais do túbulo proximal (Figura 15-2). Esse sistema de transporte possibilita a entrada de Na^+ na célula a partir do lúmen tubular, em troca de um próton (H^+) proveniente do interior da célula. Como em todas as porções do néfron, a Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral bombeia o Na^+ reabsorvido no interstício, mantendo, assim, uma baixa concentração intracelular de Na^+. O H^+ secretado no lúmen combina-se com o bicarbonato (HCO_3^-) para formar H_2CO_3 (ácido carbônico), que é rapidamente desidratado à CO_2 e H_2O pela anidrase carbônica. O dióxido de carbono produzido pela desidratação do H_2CO_3 penetra na célula tubular proximal por difusão simples, onde é então reidratado a H_2CO_3, processo também facilitado pela anidrase carbônica intracelular. Após dissociação do H_2CO_3, o H^+ torna-se disponível para transporte pelo permutador de Na^+/H^+, e o HCO_3^- é transportado para fora da célula por um transportador da membrana basolateral (Figura 15-2). Por conseguinte, a reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal depende da atividade da anidrase carbônica. Essa enzima pode ser inibida pela acetazolamida e por outros inibidores da anidrase carbônica.

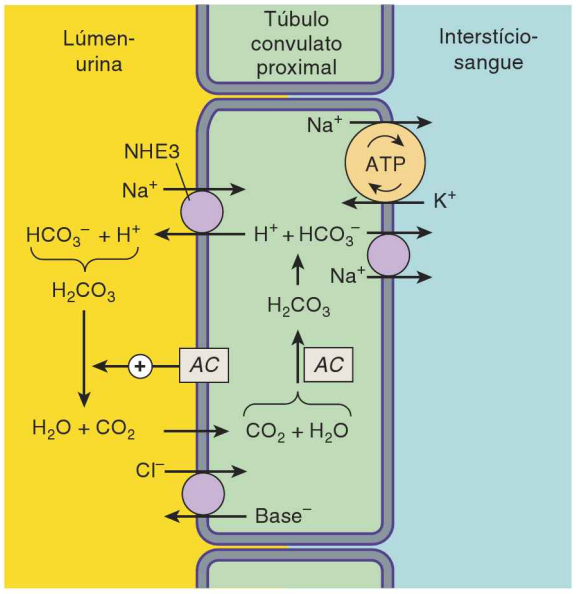


FIGURA 15-2 Troca de Na^+/H^+ (por meio de NHR3) na membrana apical e reabsorção de bicarbonato nas células do túbulo convulato proximal. A Na^+/K^+-ATPase é encontrada na membrana basolateral, para manter os níveis intracelulares de sódio e de potássio dentro da faixa normal. Em virtude de seu rápido equilíbrio, as concentrações dos solutos são aproximadamente iguais no líquido intersticial e no sangue. A anidrase carbônica (AC) é encontrada em outros locais, além da borda em escova da membrana luminal.

A adenosina, que é liberada em consequência de hipoxia e consumo de ATP, é uma molécula com quatro receptores diferentes que exerce efeitos complexos sobre o transporte de Na^+ em vários segmentos do néfron. Embora reduza a taxa de filtração glomerular (TFG) para diminuir o consumo de energia pelo rim, a adenosina, na realidade, aumenta a reabsorção proximal de Na^+ por meio da estimulação da atividade do NHE3. Recentemente, foi constatado que uma nova classe de fármacos, os antagonistas dos receptores A_1 de adenosina, atenua significativamente tanto a atividade do NHE3 no túbulo proximal quanto a reabsorção de NaCl no ducto coletor, exercendo, assim, um potente efeito vasomotor na microvasculatura renal (ver em "Autacoides renais", "Farmacologia dos agentes diuréticos" e "Insuficiência cardíaca").

Como o HCO_3^- e os solutos orgânicos já foram, em grande parte, removidos do líquido tubular na porção terminal do túbulo proximal, o líquido luminal residual contém predominantemente NaCl. Nessas condições, a reabsorção de Na^+ prossegue, porém o H^+ secretado pelo permutador de Na^+/H^+ não pode mais se ligar ao HCO_3^-. O H^+ livre determina uma queda do pH luminal, ativando um permutador de Cl^-/base pouco definido (Figura 15-2). O efeito final das trocas paralelas de Na^+/H^+ e de Cl^-/base consiste na reabsorção de NaCl. Até essa etapa, não existe nenhum agente diurético que atue reconhecidamente nesse conjunto de processos.

A água é reabsorvida no TCP em resposta a forças osmóticas, de modo que a osmolalidade do líquido luminal permanece quase constante ao longo de sua extensão, e a concentração de um soluto impermeante, como a inulina, aumenta à medida que a água está sendo reabsorvida. Na presença de grandes quantidades de um soluto impermeante, como o manitol (diurético osmótico), no líquido tubular, a reabsorção de água produz elevação da concentração do soluto, de modo que, à medida que as concentrações de sal diminuem ainda mais, não pode haver reabsorção de água. Os sistemas secretores de ácidos orgânicos estão localizados no terço médio da porção reta do túbulo proximal (segmento S_2). Esses sistemas secretam uma variedade de ácidos orgânicos (ácido úrico, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], diuréticos, antibióticos) do sangue para o líquido luminal. Por conseguinte, esses sistemas ajudam a liberar diuréticos no lado luminal do túbulo, onde atua a maioria deles. Os sistemas secretores de bases orgânicas (creatinina, colina, etc.) também estão localizados nos segmentos inicial (S_1) e proximal (S_2).

ALÇA DE HENLE

No limite entre as porções interna e externa da medula externa, o túbulo proximal deságua no ramo descendente delgado da alça de Henle. A água é extraída a partir do ramo descendente desta alça por forças osmóticas encontradas no interstício medular hipertônico. À semelhança do túbulo proximal, os

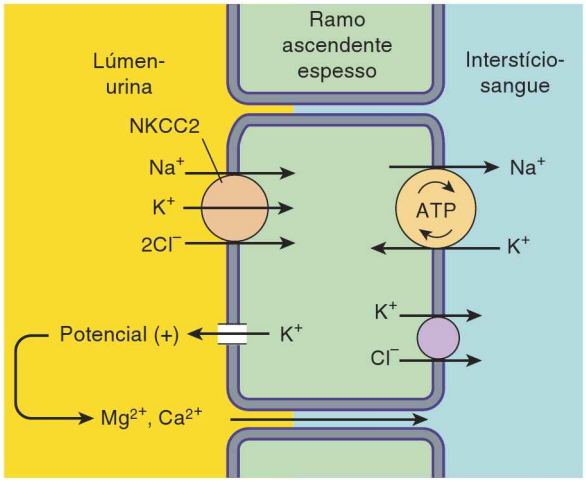


FIGURA 15-3 Vias de transporte de íons por meio das membranas luminal e basolateral da célula do ramo ascendente espesso. O potencial elétrico positivo no lúmen, criado pela retrodifusão de K^+, promove a reabsorção de cátions divalentes (e monovalentes) por meio da via paracelular. O NKCC2 é o principal transportador da membrana luminal.

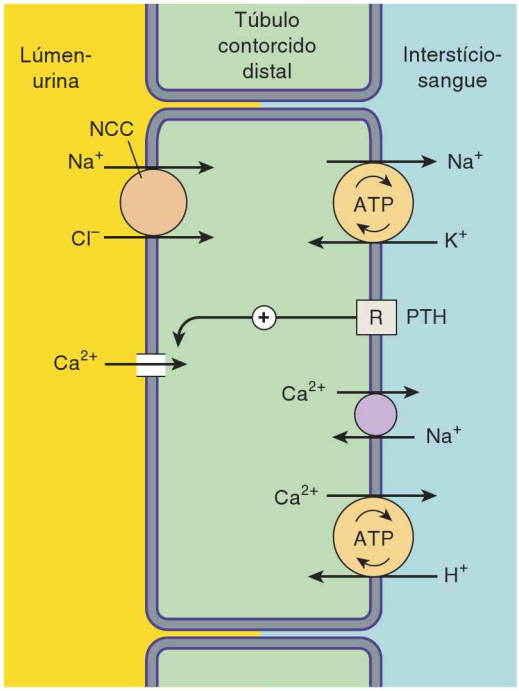


FIGURA 15-4 Vias de transporte de íons através das membranas luminal e basolateral da célula do túbulo convoluto distal. Como em todas as células tubulares, existe uma Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral. O NCC é o principal transportador de sódio e cloreto na membrana luminal. (R, receptor do paratormônio [PTH].)

solutos luminais impermeantes, como o manitol, opõem-se a extração de água e, portanto, exercem uma atividade aquarética. O ramo *ascendente* delgado é relativamente impermeável à água, porém permeável a alguns solutos.

O ramo ascendente espesso (RAE), que é uma continuação do ramo delgado da alça de Henle, reabsorve ativamente o NaCl do lúmen (cerca de 25% do sódio filtrado); entretanto, ao contrário do túbulo proximal e do ramo descendente delgado da alça de Henle, é quase impermeável à água. Por conseguinte, a reabsorção de sal no RAE dilui o líquido tubular, daí a sua designação de segmento diluidor. As porções medulares do RAE contribuem para a hipertonicidade medular e, portanto, também desempenham um importante papel na concentração da urina pelo ducto coletor.

O sistema de transporte do NaCl na membrana luminal do RAE é um cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ (denominado NKCC2 ou NK2CL) (Figura 15-3). Esse transportador é seletivamente bloqueado por agentes diuréticos, conhecidos como diuréticos "de alça" (ver adiante). Apesar de o transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ ser ele próprio eletricamente neutro (ocorre cotransporte de dois cátions e de dois ânions), a ação do transportador contribui para o acúmulo excessivo de K^+ no interior da célula. A retrodifusão desse K^+ para dentro do lúmen tubular produz um potencial elétrico para dentro do lúmen, que fornece a força propulsora para a reabsorção de cátions — incluindo magnésio e cálcio — pela via paracelular. Por conseguinte, a inibição do transporte de sal no RAE por diuréticos de alça, que reduz o potencial positivo no lúmen, causa aumento na excreção urinária de cátions divalentes, além do NaCl.

TÚBULO CONVOLUTO DISTAL

Apenas cerca de 10% do NaCl filtrado são reabsorvidos no túbulo convoluto distal (TCD). À semelhança do RAE da alça de Henle, esse segmento é relativamente impermeável à água, e a reabsorção de NaCl dilui ainda mais o líquido tubular. O mecanismo de transporte do NaCl no TCD é um cotransportador de Na^+ e Cl^- (NCC, Figura 15-4) eletricamente neutro e sensível aos tiazídicos.

Como o K^+ não é reciclado através da membrana apical do TCD, como ocorre no RAE, não existe nenhum potencial positivo na luz nesse segmento, o Ca^{2+} e o Mg^{2+} não são extraídos do lúmen tubular por forças elétricas. Com efeito, o Ca^{2+} é ativamente reabsorvido pelas células epiteliais do TCD por meio de um canal de Ca^{2+} apical e de um trocador de Na^+/Ca^+ basolateral (Figura 15-4). Esse processo é regulado pelo paratormônio.

SISTEMA DE TÚBULOS COLETORES

O sistema de túbulos coletores, que conecta o TCD à pelve renal e ureter, consiste em vários segmentos tubulares sequenciais: o túbulo conector, o túbulo coletor e o ducto coletor (formado pela conexão de dois ou mais ductos coletores). Embora esses segmentos tubulares possam ser anatomicamente distintos, as gradações fisiológicas são mais graduais e, em termos de atividade diurética, é mais fácil considerar esse complexo com um único segmento do néfron contendo vários tipos distintos de células. O sistema de túbulos coletores é responsável por apenas 2 a 5% da reabsorção de NaCl pelo rim. A despeito dessa pequena contribuição, ele desempenha um importante papel na fisiologia renal e na ação dos diuréticos. Como último local de reabsorção de NaCl, o sistema coletor é responsável pela regulação rigorosa do volume de líquido corporal e por determinar a concentração final de Na^+. Além disso, o sistema coletor constitui o local onde os mineralocorticoides exercem uma influência significativa. Por fim, trata-se do local

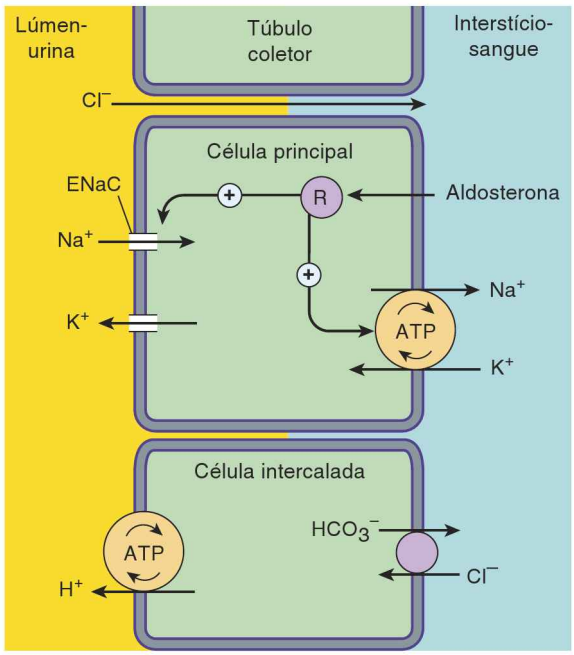


FIGURA 15-5 Vias de transporte de íons através das membranas luminal e basolateral das células do túbulo e ducto coletores. A difusão de Na^+ para dentro da célula por meio do canal de sódio epitelial (ENaC) produz um potencial negativo no lúmen, que impulsiona a reabsorção de Cl^- e o efluxo de K^+. (R, receptor de aldosterona.)

mais importante de secreção de K^+ pelo rim e onde ocorrem praticamente todas as alterações induzidas por diuréticos no equilíbrio de K^+.

O mecanismo de reabsorção do NaCl do sistema de túbulos coletores difere dos mecanismos encontrados em outros segmentos tubulares. As **células principais** constituem os locais fundamentais de transporte de Na^+, K^+ e água (Figuras 15-5 e 15-6), enquanto as **células intercaladas** (α, β) são os locais fundamentais de secreção de H^+ (células α) e bicarbonato (células β). As células intercaladas α e β são muito semelhantes, exceto pela localização da H^+-ATPase e do permutador Cl/HCO_3^- na membrana, que são invertidas. Ao contrário das células encontradas em outros segmentos do néfron, as células principais não contêm sistemas de cotransporte apicais para o Na^+ e outros íons. As membranas das células principais exibem canais iônicos separados para o Na^+ e para o K^+. Como esses canais excluem ânions, o transporte de Na^+ ou de K^+ resulta em um movimento efetivo de cargas através da membrana.

Como a entrada de Na^+ na célula principal predomina sobre a secreção de K^+ no lúmen, verifica-se o desenvolvimento de um potencial elétrico de 10 a 50 mV negativo no lúmen. O sódio que penetra na célula principal a partir do líquido tubular é então transportado de volta ao sangue através por meio da Na^+/K^+-ATPase basolateral (Figura 15-5). O potencial elétrico negativo no lúmen de 10 a 50 mV impulsiona o transporte de Cl^- de volta ao sangue pela via paracelular e também extrai o K^+ das células por meio do canal de K^+ da membrana apical. Por conseguinte, existe uma importante relação entre o aporte de Na^+ no sistema de túbulos coletores e a consequente secreção de K^+. Os diuréticos que atuam na parte proximal aumentam o aporte de Na^+ a esse local e intensificam a secreção de K^+. Se o Na^+ chega ao sistema coletor com um ânion que não pode ser reabsorvido tão facilmente quanto o Cl^- (p. ex., HCO_3^-), ocorre aumento negativo do potencial no lúmen e a secreção de K^+ é intensificada. Esse mecanismo combinado com o aumento da secreção de aldosterona devido à depleção de volume, constitui a base da maior parte da perda de K^+ induzida por diuréticos. Os antagonistas da adenosina, que atuam não apenas no túbulo proximal, como também no ducto coletor, constituem, talvez, os únicos diuréticos que violam esse princípio (ver adiante). A reabsorção de Na^+ através do canal de Na^+ epitelial e a secreção acoplada de K^+ são reguladas pela aldosterona. Esse hormônio esteroide, por meio de suas ações sobre a transcrição gênica, aumenta a atividade dos canais da membrana apical e da Na^+/K^+-ATPase basolateral. Isso leva a um aumento do potencial elétrico transepitelial e a um notável aumento tanto na reabsorção de Na^+ quanto na secreção de K^+.

O sistema de túbulos coletores também constitui o local onde a concentração final da urina é determinada. Além de seu papel no controle da absorção de Na^+ e secreção de K^+ (ver Figura 15-5), as células principais também contêm um sistema regulado de canais de água (Figura 15-6). O hormônio antidiurético (ADH, também denominado argenina vasopressina, AVP) controla a permeabilidade dessas células à água por meio da regulação da inserção de K^+ de água pré-formados (aquaporina 2, AQP2), dentro da membrana apical. Os receptores de vasopressina na rede vascular e no sistema nervoso central (SNC) consistem em receptores V_1, enquanto aqueles encontrados nos rins são receptores V_2. Os receptores V_2 atuam por meio de um processo mediado pelo AMPc e acoplado à proteína

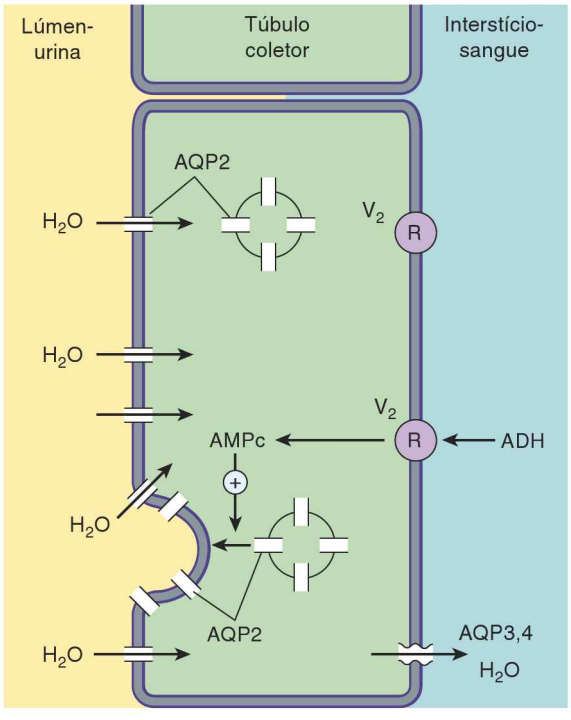


FIGURA 15-6 Transporte de água através das membranas luminal e basolateral das células do ducto coletor. Acima, existe uma baixa permeabilidade à água na ausência de hormônio antidiurético (ADH), embaixo, na presença de ADH, as aquaporinas são inseridas dentro da membrana apical, aumentando bastante a permeabilidade à água. (AQP2, canais de água de aquaporina apicais; AQP3,4, canais de água de aquaporina basolaterais; V_2, receptor V_2 de vasopressina.)

G. Na ausência de ADH, o túbulo coletor (e o ducto) torna-se impermeável à água, com consequente produção de urina diluída. O ADH aumenta acentuadamente a permeabilidade à água, levando à formação de uma urina final mais concentrada. O ADH também estimula a inserção de moléculas transportadoras de ureia UT1 dentro das membranas apicais das células dos ductos coletores na medula.

A concentração da ureia na medula desempenha um importante papel na manutenção da alta osmolalidade da medula e na concentração da urina. A secreção do ADH é regulada pela osmolalidade sérica e pelo estado de volume. As vaptanas (ver "Agentes que alteram a excreção de água"), uma nova classe de fármacos, são antagonistas do AVH.

AUTACOIDES RENAIS

Vários compostos produzidos localmente exercem efeitos fisiológicos nos rins e, portanto, são designados como fatores *autacoides* ou *parácrinos*. Vários desses autacoides (adenosinas, prostaglandinas, urodilatina) parecem exercer efeitos importantes sobre a farmacologia dos agentes diuréticos. Como são complexos, esses efeitos serão tratados independentemente dos segmentos tubulares específicos já discutidos.

ADENOSINA

A adenosina é um ribonucleosídeo não fosforilado, cujas ações nos rins foram muito estudadas. Como em todos os tecidos, as concentrações renais de adenosina aumentam em resposta à hipoxia e ao consumo de ATP. Na maioria dos tecidos, a hipoxia resulta em vasodilatação compensatória e, se o débito cardíaco for suficiente, em aumento do fluxo sanguíneo. Os rins têm diferentes exigências, visto que o aumento do fluxo sanguíneo leva a um aumento da TFG e resulta em maior aporte de solutos nos túbulos. Por sua vez, esse maior aporte aumentaria o trabalho dos túbulos e o consumo de ATP. Em contrapartida, nos rins hipóxicos a adenosina, na realidade, diminui o fluxo sanguíneo e a TFG. Como a medula é sempre mais hipóxica do que o córtex, a adenosina aumenta a reabsorção de Na^+ a partir do fluxo reduzido no córtex, de modo que o aporte nos segmentos medulares é ainda mais reduzido.

Existem quatro receptores distintos de adenosina (A_1, A_{2a}, A_{2b} e A_3), todos os quais foram encontrados nos rins. Entretanto, provavelmente apenas um deles (A_1) é importante no que concerne à farmacologia dos diuréticos. O receptor A_1 de adenosina é encontrado na arteríola aferente pré-glomerular, bem como no TCP e na maior parte dos outros segmentos tubulares. Sabe-se que a adenosina afeta o transporte de íons no TCP, no RAE medular e nos túbulos coletores. Além disso, a adenosina (por meio dos receptores A_1 na arteríola aferente) diminui o fluxo sanguíneo para o glomérulo (e a TFG) e também constitui a molécula chave de sinalização no processo de retroalimentação tubuloglomerular (ver "Insuficiência cardíaca").

Além de seus efeitos sobre a TFG, a adenosina altera significativamente o transporte de Na^+ em vários segmentos. No túbulo proximal, a adenosina possui um efeito bifásico na atividade do NHE3: aumento em baixas concentrações e inibição em concentrações muito altas. Entretanto, foi constatado, de modo geral, que os antagonistas dos receptores de adenosina bloqueiam o aumento de atividade do NHE3, exibindo, portanto, atividade diurética (ver adiante). É de particular interesse o fato de que, diferentemente de outros diuréticos que exercem ação proximal nos túbulos coletores, os antagonistas da adenosina não provocam perda de K^+. Esse achado importante sugere que, além de seus efeitos sobre o NHE3, os antagonistas da adenosina também devem atenuar a secreção de K^+ no túbulo coletor cortical (TCC). Os receptores A_1 de adenosina foram encontrados no túbulo coletor, porém o mecanismo preciso pelo qual a adenosina atenua a secreção de K^+ não está bem elucidado.

PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas são autacoides que contribuem de modo significativo para a fisiologia renal e função de muitos outros órgãos (ver Capítulo 18). Cinco subtipos de prostaglandinas [PGE_2, PGI_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$ e tromboxano (TXA_2)] são sintetizados no rim e apresentam receptores neste órgão. O papel de alguns desses receptores na fisiologia renal ainda não está bem elucidado. Entretanto, foi constatado que a PGE_2 (que atua sobre EP_1, EP_3 e, possivelmente, EP_2) desempenha um papel na atividade de certos diuréticos. Entre suas inúmeras ações, a PGE_2 diminui a reabsorção de Na^+ no RAE da alça de Henle e o transporte de água mediado pelo ADH nos túbulos coletores. Essas ações da PGE_2 contribuem significativamente para a eficácia diurética dos diuréticos de alça. Por conseguinte, o bloqueio da síntese de prostaglandinas por AINEs pode interferir na atividade dos diuréticos de alça.

PEPTÍDEOS

Existe um interesse crescente pelos peptídeos natriuréticos (ANP, BNP e CNP, ver Capítulo 17), que induzem natriurese por meio de vários mecanismos diferentes. O ANP e BNP são sintetizados no coração, enquanto o CNP origina-se sobretudo no SNC. Alguns desses peptídeos exercem efeitos tanto vasculares (ver Capítulo 17) quanto no transporte de sódio nos rins, que participam na produção de natriurese. Um quarto peptídeo natriurético, a urodilatina, assemelha-se bastante, do ponto de vista estrutural, ao ANP, porém é sintetizada e atua apenas nos rins. A urodilatina é produzida nas células epiteliais tubulares distais e diminui a reabsorção de Na^+ por meio de seus efeitos sobre os canais de captação de Na^+ e Na^+/K^+-ATPase na porção distal do sistema tubular coletor. Além disso, em razão desses efeitos sobre o músculo liso vascular, a urodilatina reduz o tônus vasomotor aferente glomerular e aumenta o tônus vasomotor eferente. Esses efeitos provocam um aumento da TFG, que contribui para a atividade natriurética. A ularitida é um peptídeo recombinante que simula a atividade de urodilatina. No momento, encontra-se em fase de intensa investigação e poderá se tornar disponível para uso clínico no futuro próximo.

Os peptídeos cardíacos ANP e BNP têm efeitos vasculares sistêmicos pronunciados. Os receptores ANP_A e ANP_B, são moléculas transmembranas, com atividade catalítica de guanililciclase nos domínios citoplasmáticos. É interessante assinalar que ambos os peptídeos aumentam a TFG por meio de seus efeitos sobre o tônus vasomotor arteriolar glomerular, além de exibir atividade diurética. O CNP possui baixa atividade diurética. Três agentes desse grupo estão em uso clínico ou em fase de investigação: nesiritida (BNP), a carperitida (ANP, disponível apenas no Japão) e a ularitida (urodilatina, em fase de pesquisa). A ularitida intravenosa tem sido muito estudada para uso na insuficiência

cardíaca aguda. Pode melhorar bastante os parâmetros cardiovasculares e promover a diurese sem reduzir a depuração de creatinina. Há também evidências de que a nesiridida (que simula o BNP) pode aumentar a atividade de outros diuréticos, enquanto ajuda a manter a função renal estável.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES DIURÉTICOS

INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA

A anidrase carbônica é encontrada em muitos locais do néfron, porém as células epiteliais do TCP (Figura 15-2) constituem o local predominante dessa enzima, onde ela catalisa a desidratação do H_2CO_3 à CO_2 na membrana luminal e a reidratação do CO_2 a H_2CO_3 no citoplasma, conforme anteriormente descrito. Ao bloquear a anidrase carbônica, os inibidores reduzem a reabsorção de $NaHCO_3$ e causam diurese.

Os inibidores de anidrase carbônica foram os precursores dos diuréticos modernos. Foram descobertos em 1937, quando se constatou que as sulfonamidas bacteriostáticas causavam diurese alcalina e acidose metabólica hiperclorêmica. Com o desenvolvimento de fármacos mais modernos, os inibidores da anidrase carbônica raramente são usados como diuréticos, embora ainda tenham várias explicações específicas, que são tratadas adiante. O protótipo dos inibidores da anidrase carbônica é a acetazolamida.

Farmacocinética

Os inibidores da anidrase carbônica são bem absorvidos após administração oral. Verifica-se um aumento aparente do pH urinário, devido à diurese de HCO_3^-, em 30 minutos; esse aumento torna-se máximo em 2 horas e persiste por 12 horas após uma dose única. A excreção do fármaco ocorre por secreção no segmento S_2 do túbulo proximal. Por esse motivo, é necessário reduzir a dose na presença de insuficiência renal.

Farmacodinâmica

A inibição da atividade da anidrase carbônica deprime profundamente a reabsorção do HCO_3^- no TCP. Em sua dose máxima segura, 85% da capacidade de reabsorção de HCO_3^- do TCP superficial são inibidos. Algum HCO_3^- ainda pode ser absorvido em outros locais do néfron por mecanismos que não dependem da anidrase carbônica, de modo que o efeito global da administração de uma dose máxima de acetazolamida consiste em inibição de cerca de 45% da reabsorção renal total de HCO_3^-. Entretanto, a inibição da anidrase carbônica provoca perda significativa de HCO_3^- e acidose metabólica hiperclorêmica (Tabela 15-2). Devido à redução do HCO_3^- no filtrado glomerular e ao fato de que a depleção de HCO_3^- leva à reabsorção aumentada de NaCl pelos segmentos remanescentes do néfron, a eficácia diurética da acetazolamida diminui significativamente com o seu uso no decorrer de vários dias.

Na atualidade, as principais aplicações clínicas da acetazolamida envolvem o transporte de líquido e de HCO_3^- dependente da anidrase carbônica em locais diferentes do rim. O corpo ciliar do olho secreta HCO_3^- do sangue no humor aquoso. De forma semelhante, a formação do líquido cerebrospinal (LCS) pelo plexo corióideo envolve a secreção de HCO_3^-. Embora esse processo remova o HCO_3^- do sangue (em direção oposta à do túbulo proximal), eles também são inibidos de modo semelhante pelos inibidores da anidrase carbônica.

TABELA 15-2 Alterações dos padrões eletrolíticos urinários e do pH corporal em resposta a agentes diuréticos

	Eletrólitos urinários			
Grupo	***NaCl***	***$NaHCO_3$***	***K^+***	**pH corporal**
Inibidores da anidrase carbônica	+	+++	+	↓
Diuréticos de alça	++++	0	+	↑
Tiazídicos	++	+	+	↑
Diuréticos de alça mais tiazídicos	+++++	+	++	↑
Agentes poupadores de K+	+	(+)	–	↓

+, aumento; – diminuição; 0, nenhuma alteração; ↓, acidose; ↑, alcalose.

TABELA 15-3 Inibidores da anidrase carbônica usados por via oral no tratamento do glaucoma

Fármaco	Dose oral habitual
Diclorfenamida	50 mg, 1-3 vezes/dia
Metazolamida	50-100 mg, 2-3 vezes/dia

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-3)

A. Glaucoma

A redução da formação de humor aquoso pelos inibidores da anidrase carbônica diminui a pressão intraocular. Esse efeito é valioso no tratamento do glaucoma, constituindo, assim, a indicação mais comum para o uso dos inibidores da anidrase carbônica. Há agentes topicamente ativos, que reduzem a pressão intraocular, sem produzir efeitos renais ou sistêmicos (dorzolamida, brinzolamida).

B. Alcalinização urinária

O ácido úrico e a cistina são relativamente insolúveis e podem formar cálculos na urina ácida. Por conseguinte, na cistinúria, um distúrbio da reabsorção de cistina, a solubilidade da cistina pode ser aumentada por meio da elevação do pH urinário de 7,0 para 7,5 com o uso de inibidores da anidrase carbônica. No caso do ácido úrico, o pH só precisa ser elevado para 6,0 ou 6,5. Na ausência de administração de HCO_3^-, esses efeitos da acetazolamida têm uma duração de apenas 2 a 3 dias, de modo que a terapia prolongada requer o uso de HCO_3^- oral. A alcalinização excessiva da urina pode levar à formação de cálculos a partir de sais de cálcio (ver adiante), de modo que é preciso acompanhar o pH urinário durante o tratamento com acetazolamida.

C. Alcalose metabólica

Em geral, a alcalose metabólica é tratada por meio da correção das anormalidades do K^+ corporal total, volume intravascular ou níveis de mineralocorticoides. Entretanto, quando a

alcalose se deve ao uso excessivo de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca grave, a reposição do volume intravascular pode estar contraindicada. Nessas circunstâncias, a acetazolamida é útil para corrigir a alcalose, bem como para produzir uma pequena diurese adicional com vistas à correção da sobrecarga de volume. A acetazolamida também pode ser usada para a rápida correção da alcalose metabólica, que pode surgir após a correção da acidose metabólica.

D. Doença das montanhas aguda

Podem ocorrer fraqueza, tontura, insônia, cefaleia e náuseas em alpinistas que ascendem rapidamente acima de 3.000 m. Em geral, os sintomas são leves e duram poucos dias. Nos casos mais graves, a formação de edema pulmonar ou cerebral rapidamente progressivo comporta risco de vida. Ao diminuir a formação de LCS e ao reduzir o pH do LCS e do cérebro, a acetazolamida pode aumentar a ventilação e diminuir os sintomas da doença das montanhas. Essa leve acidose metabólica central e do LCS também é útil no tratamento da apneia do sono.

E. Outros usos

Os inibidores da anidrase carbônica têm sido utilizados como adjuvantes para o tratamento da epilepsia e em algumas formas de paralisia periódica hipopotassêmica. Mostram-se também úteis no tratamento de pacientes com extravasamento do LCS (habitualmente causado por tumor ou por traumatismo cranioencefálico, porém com frequência idiopático). Ao reduzir a taxa de formação do LCS e a pressão intracraniana, os inibidores da anidrase carbônica podem diminuir significativamente a taxa de extravasamento do LCS. Por fim, esses fármacos também aumentam a excreção urinária de fosfato durante a hiperfosfatemia grave.

Toxicidade

A. Acidose metabólica hiperclorêmica

A acidose decorre, previsivelmente, da redução crônica das reservas corporais de HCO_3^- por inibidores da anidrase carbônica (Tabela 15-2) e limita a eficácia diurética desses fármacos a 2 ou 3 dias. Ao contrário do efeito diurético, a acidose persiste enquanto o fármaco for administrado.

B. Cálculos renais

Ocorrem fosfatúria e hipercalciúria durante a resposta de bicarbonatúria aos inibidores da anidrase carbônica. A excreção renal de fatores solubilizantes (p. ex., citrato) também pode diminuir com uso crônico. Os sais de cálcio são relativamente insolúveis em pH alcalino, o que significa um aumento do potencial de formação de cálculos renais a partir desses sais.

C. Perda renal de potássio

Pode ocorrer perda de potássio (K^+), uma vez que o Na^+ aumentado apresentado ao túbulo coletor (com HCO_3^-) é parcialmente reabsorvido, aumentando o potencial elétrico negativo no lúmen desse segmento e intensificando a secreção de K^+. Esse efeito pode ser anulado pela administração simultânea de cloreto de potássio ou de um diurético poupador de K^+. Teoricamente, a perda de potássio representa um problema com qualquer diurético que apresenta um aporte aumentado de Na^+ ao túbulo coletor. Entretanto, os novos antagonistas dos receptores A_1 de adenosina (ver adiante) parecem evitar essa toxicidade, reduzindo a reabsorção de Na^+ nos túbulos coletores, bem como nos túbulos proximais.

D. Outras toxicidades

É comum a ocorrência de sonolência e parestesias após a administração de altas doses de acetazolamida. Os inibidores da anidrase carbônica podem acumular-se em pacientes com insuficiência renal, resultando em toxicidade do sistema nervoso. Além disso, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (febre, erupções cutâneas, supressão da medula óssea e nefrite intersticial).

Contraindicações

A alcalinização da urina induzida pelos inibidores da anidrase carbônica diminui a excreção urinária de NH_4^+ (ao convertê-lo em NH_3 rapidamente reabsorvido) e pode contribuir para o desenvolvimento de **hiperamonemia** e **encefalopatia hepática** em pacientes com cirrose.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES A_1 DE ADENOSINA

Além de seu efeito potencialmente benéfico na prevenção da retroalimentação tubuloglomerular (ver "Insuficiência cardíaca"), os antagonistas dos receptores de adenosina interferem na ativação do NHE3 do PCT, bem como no aumento mediado pela adenosina da secreção de K^+ no túbulo coletor. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores de adenosina devem ser diuréticos muito úteis.

Sabe-se, há muito tempo, que a cafeína e a teofilina são diuréticos fracos, em virtude de seu efeito de inibição modesta e inespecífica dos receptores de adenosina. Um antagonista dos receptores A_1 mais seletivo, a rolofilina, teve seu estudo abandonado recentemente, devido à toxicidade para o SNC e efeitos negativos inesperados sobre a TFG. Entretanto, foram sintetizados inibidores da adenosina mais recentes, que são muito mais potentes e específicos. Vários desses inibidores (Aventri [BG9928], SLV320 e BG9719) estão em fase de estudo e, caso se constate que são menos tóxicos do que a rolofilina, talvez se tornem disponíveis como diuréticos que evitam os efeitos de perda de K^+ e diminuição da TFG em consequência da retroalimentação tubuloglomerular.

DIURÉTICOS DE ALÇA

Os diuréticos de alça inibem seletivamente a reabsorção de NaCl no RAE. Devido à grande capacidade de absorção de NaCl desse segmento e ao fato de que a ação diurética desses fármacos não é limitada pelo desenvolvimento de acidose, como no caso dos inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos de alça são os mais eficazes agentes diuréticos atualmente disponíveis.

Química

Os dois protótipos desse grupo de fármacos são a **furosemida** e o **ácido etacrínico**. As estruturas desses diuréticos são apresentadas na Figura 15-7. Além da furosemida, a **bumetanida** e a **torsemida** são diuréticos de alça derivados das sulfonamidas.

O ácido etacrínico — que não é um derivado das sulfonamidas — é um derivado do ácido fenoxiacético, que contém uma cetona e um grupo metileno adjacentes (Figura 15-7). O grupo metileno (sombreado na figura) forma um produto de adição com o grupo sulfidrila livre da cisteína. O produto de adição de cisteína parece constituir uma forma ativa do fármaco.

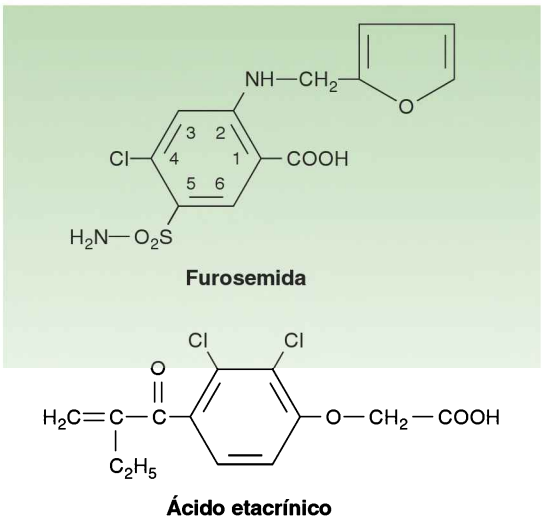


FIGURA 15-7 Dois diuréticos de alça. O grupo metileno sombreado no ácido etacrínico é reativo e pode combinar-se com grupos sulfidrila livres.

Os **diuréticos mercuriais** orgânicos também inibem o transporte de sal no RAE, porém não são mais usados, devido à sua toxicidade.

Farmacocinética

Os diuréticos de alça são absorvidos rapidamente. São eliminados pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular. A absorção da torsemida oral é mais rápida (1 hora) do que a da furosemida (2 a 3 horas), sendo quase tão completa quanto à de sua administração intravenosa. A duração do efeito da furosemida é habitualmente de 2 a 3 horas. O efeito da torsemida dura 4 a 6 horas. A meia-vida depende da função renal. Como os diuréticos de alça atuam sobre o lado luminal do túbulo, a sua atividade diurética correlaciona-se com a sua secreção pelo túbulo proximal. A redução na secreção de diuréticos de alça pode resultar da administração simultânea de fármacos como AINEs ou, probenecida, que competem pela secreção de ácidos fracos no túbulo proximal. Foram identificados metabólitos do ácido etacrínico e da furosemida, mas não se sabe se apresentam alguma atividade diurética. A torsemida tem pelo menos um metabólito ativo, com meia-vida consideravelmente mais prolongada que a do composto original.

Farmacodinâmica

Os diuréticos de alça inibem o NKCC2, o transportador luminal de $Na^+/K^+/2Cl^-$ no RAE da alça de Henle. Ao inibir esse transportador, os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de NaCl e também diminuem o potencial positivo no lúmen que deriva da reciclagem do K^+ (Figura 15-3). Esse potencial positivo normalmente impulsiona a reabsorção de cátions divalentes no RAE (Figura 15-3), e, ao reduzir esse potencial, os diuréticos de alça causam aumento na excreção de Mg^{2+} e de Ca^{2+}. O uso prolongado desses fármacos pode provocar hipomagnesemia significativa em alguns pacientes. Como a absorção intestinal de Ca^{2+} induzida pela vitamina D e a sua reabsorção renal induzida pelo paratormônio podem estar aumentadas, os diuréticos de alça geralmente não produzem *hipocalcemia*. Todavia, em distúrbios que causam hipercalcemia, a excreção de Mg^{2+} pode ser aumentada de modo proveitoso mediante tratamento com diuréticos de alça combinados com infusões de soro fisiológico.

Foi também constatado que os diuréticos de alça induzem a excreção de uma das ciclo-oxigenases (COX-2), que participa na síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Pelo menos uma dessas prostaglandinas, a PGE_2, inibe o transporte de sal no RAE e, portanto, participa nas ações renais dos diuréticos de alça. Os AINEs (p. ex., indometacina), que atenuam a atividade de COX-2, podem interferir nas ações dos diuréticos de alça ao reduzirem a síntese de prostaglandinas nos rins. Essa interferência é mínima nos indivíduos normais sob os demais aspectos, mas pode ser significativa em pacientes com síndrome nefrótica ou com cirrose hepática.

Os diuréticos de alça exercem efeitos diretos sobre o fluxo sanguíneo por meio de vários leitos vasculares. A furosemida aumenta o fluxo sanguíneo renal por meio das ações das prostaglandinas na rede vascular dos rins. Foi também constatado que tanto a furosemida quanto o ácido etacrínico reduzem a congestão pulmonar e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo na insuficiência cardíaca, antes da ocorrência de um aumento mensurável no débito urinário. Esses efeitos sobre o tônus vascular periférico também se devem à liberação de prostaglandinas renais que foi induzida pelos diuréticos.

TABELA 15-4 Doses típicas de diuréticos de alça

Fármaco	Dose oral diária total[1]
Bumetanida	0,5-2 mg
Ácido etacrínico	50-200 mg
Furosemida	20-80 mg
Torsemida	5-20 mg

[1] Como dose única ou em duas doses fracionadas.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-4)

As indicações mais importantes para o uso de diuréticos de alça incluem **edema pulmonar agudo, outras condições de edema** e **hipercalcemia aguda**. O uso de diuréticos de alça nessas condições é discutido adiante em "Farmacologia clínica". Outras indicações para o uso de diuréticos de alça incluem hipopotassemia, insuficiência renal aguda e superdosagem de ânions.

A. Hiperpotassemia

Na hiperpotassemia leve — ou após tratamento agudo da hiperpotassemia grave com outras medidas —, os diuréticos de alça podem aumentar significativamente a excreção urinária de K^+. Essa resposta é intensificada pela administração simultânea de NaCl e de água.

B. Insuficiência renal aguda

Os diuréticos de alça podem aumentar a taxa de fluxo urinário e a excreção de K^+ na insuficiência renal aguda. Entretanto, são incapazes de impedir a insuficiência renal ou de encurtar a sua duração. Se uma grande carga de pigmento tiver precipitado o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (ou ameaçar fazê-lo), os diuréticos de alça podem ajudar a eliminar os cilindros intratubulares e reduzir a obstrução intratubular. Por outro lado, os diuréticos de alça podem, na verdade, agravar a formação de cilindros no mieloma e na nefropatia por cadeias leves, visto que a concentração distal aumentada de Cl^- intensifica a secreção de

proteína de Tamm-Horsfall que, em seguida, agrega-se com as proteínas de Bence Jones do mieloma.

C. Superdosagem de ânions

Os diuréticos de alça mostram-se úteis no tratamento da ingestão tóxica de brometo, fluoreto e iodeto, que são absorvidos no RAE. Deve-se administrar soro fisiológico para repor as perdas urinárias de Na^+ e fornecer Cl^-, de modo a evitar a depleção do volume de líquido extracelular.

Toxicidade

A. Alcalose metabólica hipocalêmica

Com a inibição da reabsorção de sal no RAE, os diuréticos de alça aumentam o aporte de Na^+ ao ducto coletor. Esse aporte aumentado leva a um aumento da secreção de K^+ e H^+ pelo ducto, causando alcalose metabólica hipocalêmica (Tabela 15-2). Essa toxicidade é uma função da magnitude da diurese e pode ser revertida mediante reposição de K^+ e correção da hipovolemia.

B. Ototoxicidade

Em certas ocasiões os diuréticos de alça causam perda auditiva relacionada com a dose, que é habitualmente reversível. É mais comum em pacientes com diminuição da função renal ou que também estão usando outros agentes ototóxicos, como os antibióticos aminoglicosídeos.

C. Hiperuricemia

Os diuréticos de alça podem causar hiperuricemia e precipitar ataques de gota, em razão de aumento de reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal associado à hipovolemia. Esse problema pode ser evitado com o uso de doses mais baixas para impedir o desenvolvimento de hipovolemia.

D. Hipomagnesemia

A depleção de magnésio é uma consequência previsível do uso crônico de diuréticos de alça e ocorre com mais frequência em pacientes com deficiência nutricional de magnésio. Pode ser revertida pela administração de preparações de magnésio por via oral.

E. Reações alérgicas e outras reações

Todos os diuréticos de alça, com a exceção do ácido etacrínico, são sulfonamidas. Por conseguinte, a erupção cutânea, a eosinofilia e, com menos frequência, a nefrite intersticial constituem efeitos colaterais ocasionais desses fármacos. Em geral, esses efeitos tóxicos regridem rapidamente após a interrupção do fármaco. As reações alérgicas são muito menos comuns com o uso do ácido etacrínico.

Como a alça de Henle é indiretamente responsável pela reabsorção de água pelo ducto coletor, os diuréticos de alça podem causar desidratação grave. A hiponatremia é menos comum do que com o uso dos tiazídicos (ver adiante); entretanto, os pacientes que aumentam a ingestão de água em resposta à sede induzida pela hipovolemia podem desenvolver hiponatremia grave com o uso de diuréticos de alça. Os diuréticos de alça podem causar hipercalciúria, que pode levar à hipocalcemia leve e hiperparatireoidismo secundário. Por outro lado, os diuréticos de alça podem ter o efeito oposto (hipercalcemia) em pacientes com depleção de volume que apresentam outra causa — previamente oculta — de hipercalcemia, como carcinoma de mama metastático ou carcinoma de pulmão de células escamosas.

Contraindicações

A furosemida, a bumetanida e a torsemida podem exibir reatividade cruzada alérgica em pacientes sensíveis a outras sulfonamidas, porém esse problema parece ser muito raro. O uso excessivo de qualquer diurético é perigoso na cirrose hepática, na insuficiência renal limítrofe ou na insuficiência cardíaca.

TIAZÍDICOS

Os diuréticos tiazídicos foram descobertos em 1957, como resultado dos esforços envidados para sintetizar inibidores da anidrase carbônica mais potentes. Depois, ficou claro que os tiazídicos inibem o transporte de NaCl, mais do que de $NaHCO_3^-$, e a sua ação é predominantemente no TCD, e não no TCP. Alguns membros desse grupo conservam uma atividade significativa de inibição da anidrase carbônica (p. ex., clortalidona). O protótipo dos tiazídicos é a **hidroclorotiazida (HCTZ)**.

Química e farmacocinética

À semelhança dos inibidores da anidrase carbônica e de três diuréticos de alça, todos os tiazídicos apresentam um grupo sulfonamida não substituído (Figura 15-8).

Todos os tiazídicos podem ser administrados por via oral; entretanto, existem diferenças no seu metabolismo. A clorotiazida, o fármaco original do grupo, não é muito lipossolúvel e deve ser administrada em doses relativamente altas. Trata-se da única tiazida disponível para administração parenteral. A HCTZ é consideravelmente mais potente e deve ser usada em doses muito mais baixas (Tabela 15-5). A clortalidona sofre absorção lenta e tem duração de ação mais prolongada. Apesar da

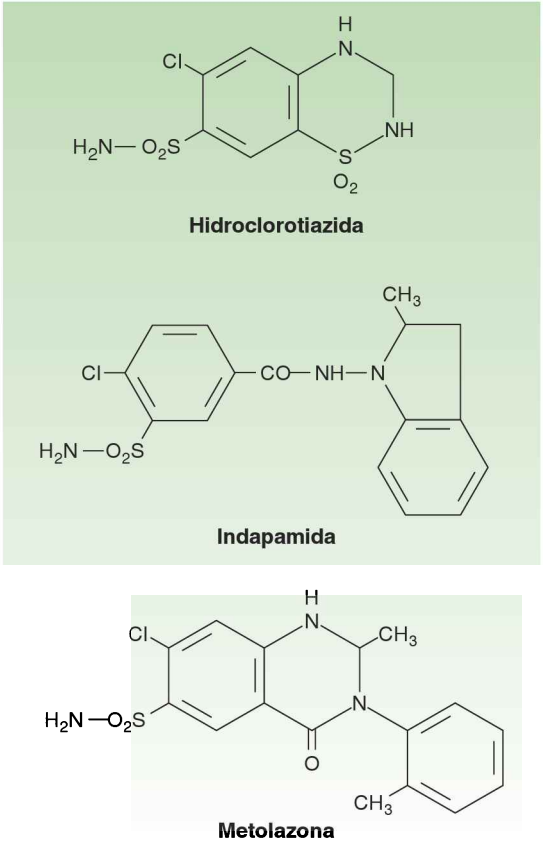


FIGURA 15-8 Hidroclorotiazida e agentes relacionados.

indapamida ser excretada sobretudo pelo sistema biliar, uma quantidade suficiente da forma ativa é depurada pelos rins para exercer seu efeito diurético no TCD.

Todos os tiazídicos são secretados pelo sistema secretor de ácidos orgânicos no túbulo proximal e competem com a secreção de ácido úrico para esse sistema. Em consequência, o uso de tiazídicos pode reduzir a secreção de ácido úrico e elevar seus níveis séricos.

Farmacodinâmica

Os tiazídicos inibem a reabsorção de NaCl do lado luminal das células epiteliais no TCD, bloqueando o transportador de Na^+/Cl^- (NCC). Diferentemente da situação observada no RAE, onde os diuréticos de alça inibem a reabsorção de Ca^{2+} os tiazídicos aumentam efetivamente a reabsorção de Ca^{2+}. Foi postulado que esse aumento resulta de defeitos nos túbulos tanto proximais quanto distais. No túbulo proximal, a depleção de volume induzida pelos tiazídicos leva ao aumento da reabsorção de Na^+ e reabsorção passiva de Ca^{2+}. No TCD, a redução do Na^+ intracelular pelo bloqueio da entrada de Na^+ induzido pelos tiazídicos aumenta a troca de Na^+/Ca^{2+} na membrana basolateral (Figura 15-4), bem como a reabsorção global de Ca^{2+}. Embora os diuréticos tiazídicos raramente provoquem hipercalcemia em consequência dessa reabsorção aumentada, podem desmascarar a existência de hipercalcemia de outras etiologias (p. ex., hiperparatireoidismo, carcinoma, sarcoidose). Os tiazídicos mostram-se úteis no tratamento dos cálculos renais causados por hipercalciúria.

A ação dos tiazídicos depende, em parte, da produção renal de prostaglandinas. Conforme descrito sobre os diuréticos de alça, as ações dos tiazídicos também podem ser inibidas pelos AINEs em certas condições.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-5)

As principais indicações para o uso de diuréticos tiazídicos são as seguintes (1) hipertensão, (2) insuficiência cardíaca, (3), nefrolitíase, devido à hipercalciúria idiopática e (4) diabetes insípido nefrogênico. O uso dos tiazídicos em cada uma dessas condições é descrito adiante, em "Farmacologia clínica dos agentes diuréticos".

TABELA 15-5 Tiazídicos e diuréticos relacionados

Fármaco	Dose oral diária total	Frequência de administração diária
Bendroflumetiazida	2,5-10 mg	Dose única
Clorotiazida	0,5-2 g	Duas doses fracionadas
Clortalidona[1]	25-50 mg	Dose única
Hidroclorotiazida	25-100 mg	Dose única
Hidroflumetiazida	12,5-50 mg	Duas doses fracionadas
Indapamida[1]	2,5-10 mg	Dose única
Meticlotiazida	2,5-10 mg	Dose única
Metolazona[1]	2,5-10 mg	Dose única
Politiazida	1-4 mg	Dose única
Quinetazona[1]	25-100 mg	Dose única
Triclormetiazida	1-4 mg	Dose única

[1] Não se trata de uma tiazida, mas de uma sulfonamida qualitativamente semelhante às tiazidas.

Toxicidade

A. Alcalose metabólica hipocalêmica e hiperuricemia

Essas toxicidades assemelham-se àquelas observadas com os diuréticos de alça (ver anteriormente e Tabela 15-2).

B. Comprometimento da tolerância aos carboidratos

Pode ocorrer hiperglicemia em pacientes diabéticos ou que apresentam testes de tolerância à glicose levemente anormais. O efeito é devido ao comprometimento da liberação pancreática de insulina e diminuição da utilização tecidual de glicose. A hiperglicemia pode ser parcialmente reversível com a correção da hipopotassemia.

C. Hiperlipidemia

Os tiazídicos produzem um aumento de 5 a 15% nos níveis séricos de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDLs). Esses níveis podem retornar aos valores basais após uso prolongado.

D. Hiponatremia

A hiponatremia representa um importante efeito colateral dos diuréticos tiazídicos. É causada por uma combinação de elevação do ADH induzida pela hipovolemia, redução da capacidade de diluição do rim e aumento da sede. Pode ser evitada com a redução da dose do fármaco ou limitando a ingestão de água.

E. Reações alérgicas

Os tiazídicos são sulfonamidas que compartilham uma reatividade cruzada com outros membros desse grupo químico. Raramente ocorrem fotossensibilidade ou dermatite generalizada. As reações alérgicas graves são extremamente raras, porém incluem anemia hemolítica, trombocitopenia e pancreatite necrosante aguda.

F. Outros efeitos tóxicos

Podem ocorrer fraqueza, fatigabilidade e parestesias semelhantes àquelas observadas com os inibidores da anidrase carbônica. Foi relatada a ocorrência de impotência, que provavelmente está relacionada com a depleção de volume.

Contraindicações

O uso excessivo de qualquer diurético é perigoso em pacientes com cirrose hepática, insuficiência renal limítrofe ou insuficiência cardíaca (ver adiante).

DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Os diuréticos poupadores de potássio impedem a secreção de K^+ ao antagonizar os efeitos da aldosterona nos túbulos coletores. Pode ocorrer inibição por antagonismo farmacológico direto dos receptores de mineralocorticoides (**espironolactona**, **eplerenona**) ou por inibição do influxo de Na^+ através dos canais iônicos na membrana luminal (**amilorida**, **triantereno**). Esta última propriedade parece ser compartilhada pelos antagonistas da adenosina, que primariamente reduzem a reabsorção de Na^+ no TCP, mas que também atenuam a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ nos túbulos coletores. Por fim, a ularitida (urodilatina recombinante), que atualmente ainda

se encontra em fase de investigação, atenua a captação de Na^+ e a Na^+/K^+-ATPase nos túbulos coletores e aumenta a TFG por meio de seus efeitos vasculares. A nesiritida, que hoje está comercialmente disponível apenas para uso intravenoso, aumenta a TFG e diminui a reabsorção de Na^+ nos túbulos tanto proximais quanto coletores.

Química e farmacocinética

As estruturas da espironolactona e amilorida são apresentadas na Figura 15-9.

A espironolactona é um esteroide sintético que atua como antagonista competitivo da aldosterona. O início e a duração de sua ação são determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo. Ocorre inativação considerável da espironolactona no fígado. De modo global, a espironolactona apresenta um início de ação bastante lento, exigindo vários dias para a obtenção do efeito terapêutico integral. A eplerenona é um análogo da espironolactona, com seletividade muito maior para o receptor de mineralocorticoide. É várias centenas de vezes menos ativa nos receptores de androgênio e de progesterona do que a espironolactona e, portanto, apresenta consideravelmente menos efeitos adversos.

A amilorida e o triantereno são inibidores diretos do influxo de Na^+ no TCC. O triantereno é metabolizado no fígado, porém a excreção renal constitui uma importante via de eliminação para a forma ativa e os metabólitos. Em virtude de seu extenso metabolismo, o triantereno apresenta meia-vida mais curta e precisa ser administrado com mais frequência do que a amilorida (que não é metabolizada).

Farmacodinâmica

Os diuréticos poupadores de potássio reduzem a absorção de Na^+ nos túbulos e ductos coletores. A absorção de potássio (e a sua secreção) nesse local é regulada pela aldosterona, conforme descrito anteriormente. Os antagonistas da aldosterona interferem nesse processo. São observados efeitos semelhantes em relação ao processamento do H^+ pelas células intercaladas do túbulo coletor, explicando, em parte, a acidose metabólica observada com o uso de antagonistas da aldosterona (Tabela 15-2).

A espironolactona e a eplerenona ligam-se aos receptores de mineralocorticoides e reduzem a atividade da aldosterona. A amilorida e o triantereno não bloqueiam a aldosterona, porém interferem diretamente na entrada de Na^+ por meio dos canais de Na^+ epiteliais (ENaC, Figura 15-5), na membrana apical do túbulo coletor. Como a secreção de K^+ está acoplada com a entrada de Na^+ nesse segmento, esses agentes também são diuréticos poupadores de K^+ efetivos.

As ações dos antagonistas da aldosterona dependem da produção renal de prostaglandinas. As ações dos diuréticos poupadores de K^+ podem ser inibidas pelos AINEs em certas condições.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-6)

Os diuréticos poupadores de potássio são mais úteis em estado de excesso de mineralocorticoides ou hiperaldosteronismo (também denominado aldosteronismo), devido à hipersecreção primária (síndrome de Conn, produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico) ou a presença de hiperaldosteronismo secundário (em decorrência de insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou outras condições associadas a uma diminuição do volume intravascular efetivo). O uso de diuréticos, como tiazídicos ou diuréticos de alça pode causar contração do volume ou exacerbá-la, podendo provocar hiperaldosteronismo secundário. Na presença de secreção aumentada de mineralocorticoides e de aporte excessivo de Na^+ nas porções distais do néfron, ocorre perda renal de K^+. Os diuréticos poupadores de potássio de qualquer tipo podem ser utilizados nesse contexto para atenuar a resposta secretora do K^+.

Foi também constatado que a eplerenona em doses baixas (25 a 50 mg/dia) pode interferir em alguns dos efeitos fibróticos e inflamatórios da aldosterona. Ao fazê-lo, a eplerenona pode retardar a progressão da albuminúria nos pacientes diabéticos. Mais importante foi a observação de que a eplerenona reduz os defeitos de perfusão miocárdica após infarto do miocárdio. Em um estudo clínico, a eplerenona reduziu a taxa de mortalidade em 15% (em comparação com o placebo) em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, após infarto do miocárdio.

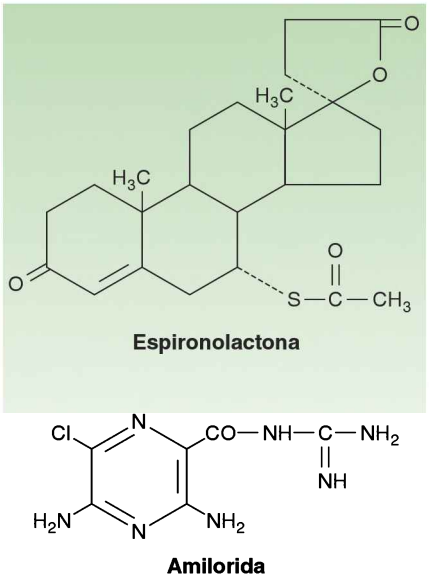


FIGURA 15-9 Diuréticos poupadores de potássio.

TABELA 15-6 Diuréticos poupadores de potássio combinados

Agente poupador de potássio	Hidroclorotiazída
Espironolactona 25 mg	50 mg
Espironolactona 25, 50 ou 100 mg	...
Triantereno 37,5 mg	25 mg
Triantereno 50 ou 100 mg	...
Eplerenona[1] 25, 50 ou 100 mg	...
Triantereno 75 mg	50 mg
Triantereno 37,5 mg	25 mg
Amilorida 5 mg	...
Amilorida 5 mg	50 mg

[1] A eplerenona está atualmente aprovada para uso apenas na hipertensão.

Toxicidade

A. Hiperpotassemia

Ao contrário da maioria dos outros diuréticos, os diuréticos poupadores de K^+ reduzem a excreção urinária de K^+ (Tabela 15-2) e podem causar hiperpotassemia leve, moderada ou até mesmo potencialmente fatal. O risco dessa complicação é bastante aumentado pela presença de doença renal (em que a excreção máxima de K^+ pode estar reduzida) ou pelo uso de outros fármacos que diminuem ou inibem a atividade da renina (β-bloqueadores, AINEs, alisquireno) ou da angiotensina II (inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores dos receptores de angiotensina). Como a maioria dos outros agentes diuréticos leva a perda de K^+, a hiperpotassemia é mais comum quando são utilizados diuréticos poupadores de K^+ como único agente diurético, particularmente em pacientes com insuficiência renal. Com o uso de associações de doses fixas de diuréticos poupadores de K^+ e tiazídicos, observa-se uma melhoria da hipopotassemia induzida pelos tiazídicos e da alcalose metabólica. Entretanto, devido a variações na biodisponibilidade dos componentes das formas com doses fixas, os efeitos colaterais associados aos tiazídicos frequentemente predominam. Por esse motivo, é preferível ajustar as doses dos dois fármacos separadamente.

B. Acidose metabólica hiperclorêmica

Ao inibir a secreção de H^+ paralelamente à secreção de K^+, os diuréticos poupadores de K^+ podem causar acidose semelhante àquela observada na acidose tubular renal tipo IV.

C. Ginecomastia

Os esteroides sintéticos podem causar anormalidades endócrinas por meio de suas ações sobre outros receptores de esteroides. Foi relatada a ocorrência de ginecomastia, impotência e hiperplasia prostática maligna (muito raramente) com o uso da espironolactona. Esses efeitos não foram observados com a eplerenona, possivelmente pelo fato de que esse fármaco é muito mais seletivo do que a espironolactona para o receptor de mineralocorticoides e praticamente inativo nos receptores de androgênios ou de progesterona.

D. Insuficiência renal aguda

Foi relatado que a associação de triantereno com indometacina provoca insuficiência renal aguda. O problema não foi observado com outros diuréticos poupadores de K^+.

E. Cálculos renais

O triantereno é apenas ligeiramente solúvel e pode precipitar na urina, causando a formação de cálculos renais.

Contraindicações

Os agentes poupadores de potássio podem causar hiperpotassemia grave e até mesmo fatal em pacientes suscetíveis. Pacientes com insuficiência renal crônica são particularmente vulneráveis e raramente devem ser tratados com esses diuréticos. A administração oral com K^+ deve ser interrompida se forem administrados diuréticos poupadores de K^+. O uso concomitante de outros fármacos que atenuam o sistema de renina-angiotensina (β-bloqueadores, inibidores da ECA, BRA) aumenta a probabilidade de hiperpotassemia. Os pacientes com doença hepática podem apresentar comprometimento do metabolismo do triantereno e da espironolactona, tornando necessário um ajuste cuidadoso da dose. Os inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, fluconazol, diltiazem e suco de pomelo) podem aumentar acentuadamente os níveis sanguíneos de eplerenona, mas não de espironolactona.

AGENTES QUE ALTERAM A EXCREÇÃO DE ÁGUA (AQUARÉTICOS)

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

O túbulo proximal e o ramo descendente da alça de Henle são livremente permeáveis à água (Tabela 15-1). Qualquer agente osmoticamente ativo que é filtrado pelo glomérulo, mas não reabsorvido, provoca retenção de água nesses segmentos e promove uma diurese hídrica. Esses fármacos podem ser usados para reduzir a pressão intracraniana e para promover a remoção imediata de toxinas renais. O protótipo dos diuréticos osmóticos é o **manitol**. A glicose não é usada clinicamente como diurético, mas, com frequência, produz diurese osmótica (glicosúria) em pacientes com hipoglicemia.

Farmacocinética

O manitol é pouco absorvido pelo trato GI e, quando administrado por via oral, provoca mais diarreia osmótica do que diurese. Para obter um efeito sistêmico, o manitol precisa ser administrado por via intravenosa. O manitol não é metabolizado e é excretado por filtração glomerular em 30 a 60 minutos, sem qualquer reabsorção ou secreção tubulares significativas. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal, até mesmo quando leve (ver adiante).

Farmacodinâmica

Os diuréticos osmóticos exercem seu principal efeito no túbulo proximal e no ramo descendente na alça de Henle. Por meio de seus efeitos osmóticos, opõem-se também a ação do ADH no túbulo coletor. A presença de um soluto não reabsorvível, como o manitol, impede a reabsorção normal de água ao interpor uma força osmótica contrária. Em consequência, ocorre aumento do volume urinário. O aumento do fluxo de urina diminui o tempo de contato entre o líquido e o epitélio tubular, reduzindo, assim, a absorção de Na^+, bem como a da água. A natriurese resultante é de menor magnitude do que a diurese hídrica, levando, por fim, à perda excessiva de água e ao desenvolvimento de hipernatremia.

Indicações clínicas e dosagem

A. Aumento do volume urinário

Os diuréticos osmóticos são utilizados para aumentar a excreção de água preferencialmente em relação à de sódio. Esse efeito pode ser útil quando a retenção intensa de Na^+ limita a resposta aos agentes convencionais. Podem ser usados para manter o volume de urina e para impedir a anúria que, de outro modo, ocorreria em consequência da apresentação de grandes cargas de pigmentos aos rins (p. ex., em decorrência de hemólise ou rabdomiólise). Alguns pacientes oligúricos não respondem aos

diuréticos osmóticos. Por conseguinte, deve-se administrar uma dose-teste de manitol (12,5 g via intravenosa) antes de iniciar uma infusão contínua. Não se deve continuar o manitol, a não ser que ocorra um aumento do fluxo urinário para mais de 50 mL/h durante 3 horas após a dose-teste. A administração de manitol (12,5 a 25 g por via intravenosa) pode ser repetida a cada 1 a 2 horas para manter um fluxo urinário superior a 100 mL/h. Não se aconselha o uso prolongado de manitol.

B. Redução da pressão intracraniana e da pressão intraocular

Os diuréticos osmóticos alteram as forças de Starling, de modo que a água abandona as células, com redução do volume intracelular. Esse efeito é utilizado para reduzir a pressão intracraniana em condições neurológicas, bem como para reduzir a pressão intraocular antes de procedimentos oftalmológicos. Administra-se uma dose de 1 a 2 g/kg de manitol por via intravenosa. A pressão intracraniana, que precisa ser monitorada, deve cair em 60 a 90 minutos.

Toxicidade

A. Expansão do volume extracelular

O manitol distribui-se rapidamente no compartimento extracelular e retira água das células. Antes da diurese, essa ação leva à expansão do volume de líquido extracelular e ao desenvolvimento de hiponatremia. Esse efeito pode complicar a insuficiência cardíaca e produzir edema pulmonar franco. É comum observar a ocorrência de cefaleia, náuseas e vômitos em pacientes tratados com diuréticos osmóticos.

B. Desidratação, hipercalemia e hiponatremia

O uso excessivo de manitol sem reposição hídrica adequada pode, em última análise, levar à desidratação grave, perda de água livre e hiponatremia. à medida que a água é retirada das células, a concentração intracelular de K^+ aumenta, resultando em perdas celulares e hipercalemia. Essas complicações podem ser evitadas por meio de uma cuidadosa atenção para a composição iônica do soro e o equilíbrio hídrico.

C. Hiponatremia

Quando usado em pacientes com grave comprometimento renal, o manitol administrado por via parenteral não pode ser excretado e é retido intravenosamente. Isso provoca a retirada osmótica de água das células, com consequente hiponatremia.

AGONISTAS DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (ADH, VASOPRESSINA)

A **vasopressina** e a **desmopressina** são utilizadas no tratamento do diabetes insípido central. Ambas são discutidas no Capítulo 37. Sua ação renal parece ser mediada primariamente por meio dos receptores V_2 de ADH, embora os receptores V_{1a} também possam estar envolvidos.

ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Diversas condições clínicas, incluindo insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) causam retenção de água em consequência da secreção excessiva de ADH. Pacientes com ICC em uso de diuréticos com frequência desenvolvem hioponatremia secundária à secreção excessiva de ADH. Em consequência, pode ocorrer hiponatremia perigosa.

Até recentemente, dois agentes não seletivos, o lítio (discutido no Capítulo 29) e a demeclociclina (um agente antimicrobiano do grupo das tetraciclinas, discutido no Capítulo 44), eram usados pela sua interferência bem conhecida na atividade do ADH. O mecanismo envolvido nessa interferência não foi totalmente estabelecido para esses dois fármacos. A demeclociclina é usada mais frequentemente do que o lítio, devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes da administração de lítio. Entretanto, a demeclociclina está sendo substituída por vários antagonistas específicos dos receptores de ADH (vaptanas), que têm produzido resultados clínicos alentadores.

Existem três receptores de vasopressina conhecidos, V_{1a}, V_{1b} e V_2. Os receptores V_1 são expressos na rede vascular e no SNC, enquanto os receptores V_2 estão expressos especificamente nos rins. A **conivaptana** (atualmente disponível apenas para uso intravenoso) exibe atividade contra os receptores V_2 (ver adiante). Os agentes orais **tolvaptana**, lixivaptana e satavaptana são seletivamente ativos contra o receptor V_2. A lixivaptana e a satavaptana ainda se encontram em fase de investigação clínica, porém a tolvaptana, que recentemente foi aprovada pela Food and Drug Administration, é muito efetiva no tratamento da hiponatremia e como adjuvante na terapia diurética padrão em pacientes com ICC.

Farmacocinética

A meia-vida da conivaptana e da demeclociclina é de 5 a 10 horas, enquanto a da tolvaptana é de 12 a 24 horas.

Farmacodinâmica

Os antagonistas dos hormônios antidiuréticos inibem os efeitos do hormônio no túbulo coletor. A conivaptana e a tolvaptana são antagonistas diretos dos receptores do ADH, enquanto tanto o lítio quanto a demeclociclina reduzem o AMPc induzido pelo ADH por mecanismos que ainda ao estão totalmente esclarecidos.

Indicações clínicas e dosagem

A. Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH)

Os antagonistas do hormônio antidiurético são utilizados no tratamento da SIADH, quando a restrição hídrica não consegue corrigir a anormalidade. Isso ocorre geralmente no contexto ambulatorial, em que não se pode forçar a restrição de água, mas também pode ocorrer no hospital, quando são necessárias grandes quantidades de líquido intravenoso para outros propósitos. A demeclociclina (600 a 1.200 mg/dia) ou a tolvaptana (15 a 60 mg/dia) podem ser usadas para a SIADH. Os níveis plasmáticos apropriados de demeclociclina (2 mcg/mL) devem ser mantidos por meio de monitoração, porém os níveis de tolvaptana não são rotineiramente monitorados. Diferentemente da demeclociclina ou da tolvaptana, a conivaptana é administrada por via intravenosa e não é adequada para uso crônico em pacientes ambulatoriais. A lixivaptana e a satavaptana também poderão em breve estar disponíveis para uso oral.

B. Outras causas para a elevação do hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético também está elevado em resposta a uma diminuição do volume sanguíneo circulante efetivo,

como ocorre frequentemente na insuficiência cardíaca. Quando o tratamento com reposição de volume não é desejável, pode ocorrer hiponatremia. À semelhança da SIADH, a restrição hídrica constitui com frequência o tratamento de escolha. Em pacientes com insuficiência cardíaca, essa abordagem muitas vezes não é bem-sucedida, devido ao aumento da sede e à grande quantidade de fármacos orais usados. Para pacientes com insuficiência cardíaca, a conivaptana por via intravenosa pode ser bastante útil, visto que foi constatado que o bloqueio dos receptores V_{1a} por esse fármaco leva à diminuição da resistência vascular periférica e ao aumento do débito cardíaco.

Toxicidade

A. Diabetes insípido nefrogênico

Se o nível sérico de Na^+ não for rigorosamente monitorado, qualquer antagonista do ADH pode causar hipernatremia grave e diabetes insípido nefrogênico. Se o lítio estiver sendo usado para algum transtorno psiquiátrico, o diabetes insípido nefrogênico pode ser tratado com um diurético tiazídico ou amilorida (ver "Diabetes insípido", adiante).

B. Insuficiência renal

Foi relatado que tanto o lítio quanto a demeclociclina causam insuficiência renal aguda. A terapia prolongada com lítio também pode provocar nefrite intersticial crônica.

C. Outros efeitos tóxicos

O ressecamento da boca e a sede são comuns com muitos desses fármacos. A tolvaptana pode causar hipotensão. Foram observados múltiplos efeitos colaterais associados à terapia com lítio, que são discutidos no Capítulo 29. A demeclociclina deve ser evitada em pacientes com doença hepática (ver Capítulo 44), bem como em crianças com menos de 12 anos de idade.

ASSOCIAÇÕES DE DIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE ALÇA E TIAZÍDICOS

Alguns pacientes mostram-se refratários as doses habituais dos diuréticos de alça ou tornam-se refratários depois de uma resposta inicial. Como esses fármacos apresentam meia-vida curta (2 a 6 horas), a refratariedade pode decorrer de um intervalo excessivo entre as doses. A retenção renal de Na^+ pode aumentar acentuadamente durante o período em que o fármaco não é mais ativo. Depois que o intervalo entre as doses de diuréticos de alça é reduzido, ou a dose é aumentada ao máximo, o uso de dois fármacos que atuam em diferentes locais do néfron pode produzir notável sinergismo. Os diuréticos de alça e os tiazídicos em combinação com frequência produzem diurese, quando nenhum dos fármacos isoladamente mostra-se efetivo, mesmo que em grau mínimo. Existem várias razões para esse fenômeno.

Em primeiro lugar a retenção de sal no RAE ou no TCD pode aumentar quando o outro é bloqueado. Por conseguinte, a inibição de ambos pode produzir mais do que uma resposta diurética aditiva. Em segundo lugar, os diuréticos tiazídicos com frequência provocam natriurese leve no túbulo proximal, que é habitualmente mascarada pela reabsorção aumentada no RAE. Por conseguinte, a associação de diuréticos de alça e tiazídicos pode bloquear, em certo grau, a reabsorção de Na^+ a partir de todos os três segmentos.

A metolazona é um fármaco semelhante aos tiazídicos, administrada a pacientes refratários aos agentes de alça isoladamente; todavia, é provável que outros tiazídicos tenham a mesma eficácia. Além disso, a metolazona só está disponível em uma preparação oral, enquanto a clorotiazida pode ser administrada por via parenteral.

A associação de diuréticos de alça e tiazídicos pode mobilizar grandes quantidades de líquido, mesmo em pacientes que não responderam a agentes administrados isoladamente. Por conseguinte, é essencial proceder a uma rigorosa monitoração hemodinâmica. Não se recomenda o uso ambulatorial de rotina. Além disso, a perda de K^+ é muito comum e pode exigir a administração parenteral de K^+, com cuidadosa monitoração do estado hidreletrolítico.

DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO E DIURÉTICOS DO TÚBULO PROXIMAL, DIURÉTICOS DE ALÇA OU TIAZÍDICOS

Com frequência, verifica-se o desenvolvimento de hipocalemia em pacientes em uso de inibidores da anidrase carbônica, diuréticos de alça ou tiazídicos. Esse problema geralmente pode ser solucionado com uma restrição nutricional de NaCl ou com o uso de suplementos nutricionais de KCl. Quando a hipocalemia não pode ser tratada dessa maneira, a adição de um diurético poupador de K^+ pode reduzir significativamente a excreção de K^+. Embora em geral seja segura, essa abordagem deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal, bem como naqueles em uso de antagonistas da angiotensina, como inibidores da ECA, nos quais pode ocorrer hipercalemia potencialmente fatal em resposta aos diuréticos poupadores de K^+. Ainda não se sabe se os antagonistas dos receptores de adenosina, que são diuréticos poupadores de K^+ (mas que atuam principalmente no túbulo proximal), irão causar hipercalemia.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES DIURÉTICOS

A Tabela 15-2 fornece um resumo dos efeitos dos diuréticos sobre a excreção urinária de eletrólitos.

ESTADOS EDEMATOSOS

Uma razão comum para a administração de diuréticos consiste em reduzir o edema periférico ou pulmonar que se acumulou em consequência de doenças cardíacas, renais ou vasculares que reduzem o fluxo sanguíneo para os rins. Essa redução é percebida como um volume sanguíneo arterial efetivo insuficiente e leva à retenção de sal e de água, o que expande o volume sanguíneo e, por fim, leva à formação de edema. O uso criterioso de diuréticos pode mobilizar esse edema intersticial, sem reduzir de modo significativo o volume plasmático. Entretanto, a terapia diurética excessiva pode comprometer o volume arterial efetivo e reduzir a perfusão dos órgãos vitais. Por conseguinte, o uso de diuréticos para a mobilização do edema exige uma cuidadosa monitoração do estado hemodinâmico do paciente, bem como um conhecimento da fisiopatologia da doença subjacente.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Quando o débito cardíaco encontra-se diminuído em consequência de insuficiência cardíaca, as alterações resultantes na pressão arterial e no fluxo sanguíneo para os rins são percebidas como hipovolemia e levam à retenção renal de sal e de água. Essa resposta fisiológica aumenta, inicialmente, o volume intravascular e o retorno venoso ao coração, podendo restaurar, em parte, o débito cardíaco para o seu valor normal (ver Capítulo 13).

Quando a doença subjacente provoca deterioração do débito cardíaco, a despeito da expansão do volume plasmático, os rins continuam retendo sal e água que, a seguir, extravasam da rede vascular, transformando-se em edema intersticial ou pulmonar. Nesse estágio, o uso de diuréticos torna-se necessário para reduzir o acúmulo de edema, particularmente nos pulmões. A redução da congestão vascular pulmonar com diuréticos pode, na verdade, melhorar a oxigenação e, portanto, a função miocárdica. A redução da pré-carga pode diminuir o tamanho do coração, possibilitando o seu trabalho com um comprimento mais eficiente das fibras. Em geral, o edema associado à insuficiência cardíaca é tratado com diuréticos de alça. Em alguns casos, a retenção de sal e de água pode tornar-se grave a ponto de exigir uma associação de tiazídicos e diuréticos de alça.

No tratamento de um paciente portador de insuficiência cardíaca com diurético, é preciso sempre lembrar que o débito cardíaco nesses pacientes é mantido, em parte, por altas pressões de enchimento. Por conseguinte, o uso excessivo de diurético pode diminuir o retorno venoso e, assim, comprometer o débito cardíaco. Essa questão é particularmente importante na insuficiência cardíaca ventricular direita. Esse distúrbio caracteriza-se essencialmente por congestão vascular sistêmica, mais do que pulmonar. A contração de volume induzida pelos diuréticos reduz de modo previsível o retorno venoso e pode comprometer gravemente o débito cardíaco, se a pressão de enchimento ventricular esquerda sofrer uma redução abaixo de 15 mmHg (ver Capítulo 13). A redução do débito cardíaco, em consequência de disfunção ventricular esquerda ou direita, também leva finalmente à disfunção renal, devido à redução das pressões de perfusão.

O aporte aumentado de sal ao RAE leva à ativação da mácula densa e redução da TFG por retroalimentação tubuloglomerular. O mecanismo dessa retroalimentação consiste na secreção de adenosina pelas células da mácula densa, causando vasoconstrição arteriolar aferente por meio dos receptores A1 de adenosina na arteríola aferente. Essa vasoconstrição diminui a TFG. A redução da TFG mediada por retroalimentação tubuloglomerular exacerba a redução inicialmente causada pelo débito cardíaco diminuído. Pesquisas recentes com antagonistas dos receptores de adenosina mostraram que será possível, em breve, evitar essa complicação da terapia diurética em pacientes com insuficiência cardíaca, ao atenuar a retroalimentação tubuloglomerular.

A alcalose metabólica induzida por diuréticos, exacerbada pela hipocalemia, constitui outro efeito colateral passível de comprometer ainda mais a função cardíaca. Essa complicação pode ser tratada com reposição de K^+ e restauração do volume intravascular com soro fisiológico; entretanto, a presença de insuficiência cardíaca grave pode impedir o uso de soro fisiológico, até mesmo em pacientes que receberam terapia diurética em excesso. Nessas situações, o uso adjuvante de acetazolamida ajuda a corrigir a alcalose.

A hipocalemia constitui outro efeito tóxico grave do uso de diuréticos no paciente cardíaco. A hipocalemia pode exacerbar arritmias cardíacas subjacentes e contribuir para a toxicidade digitálica. Esse problema pode ser evitado pela redução da ingestão de Na^+ do paciente durante o tratamento com diuréticos, diminuindo, assim, o aporte de Na^+ ao túbulo coletor secretor de K^+. Os pacientes que não aderem a uma dieta com baixo teor de Na^+ devem tomar suplementos orais de KCl ou de diuréticos poupadores de K^+.

DOENÇA RENAL E INSUFICIÊNCIA RENAL

Diversas doenças interferem no papel fundamental dos rins na homeostasia do volume. Embora algumas doenças renais produzam perda de sal, a maioria causa retenção de sal e de água. Quando a insuficiência renal é grave, (TFG < 5 mL/min), os agentes diuréticos têm pouco benefício, visto que a concentração glomerular não é suficiente para gerar ou manter uma resposta natriurética. Entretanto, inúmeros pacientes e até mesmo pacientes submetidos a diálise com graus mais leves de insuficiência renal (TFG de 5 a 15 mL/min), podem ser tratados com diuréticos quando retêm volumes excessivos de líquido entre as sessões de diálise.

Continua havendo interesse em saber se a terapia diurética pode alterar a gravidade ou o desfecho da insuficiência renal aguda. Isso decorre do fato de que as formas "não oligúricas" de insuficiência renal aguda apresentam um melhor desfecho do que a insuficiência renal "oligúrica" (débito urinário de < 400 a 500 mL/24 h). Quase todos os estudos sobre essa questão mostraram que a terapia diurética ajuda no controle a curto prazo de líquido desses pacientes com insuficiência renal aguda, enquanto não tem nenhum impacto nos resultados a longo prazo.

Muitas doenças glomerulares, como aquelas associadas ao diabetes melito ou ao lúpus eritematoso sistêmico, apresentam retenção de sal e de água pelos rins. A causa dessa retenção de sódio não é conhecida com precisão, mas envolve, provavelmente, um distúrbio da regulação da microcirculação renal e da função tubular por meio da liberação de vasoconstritores, prostaglandinas, citosinas e outros mediadores. Quando se verifica o desenvolvimento de edema ou de hipertensão nesses pacientes, a terapia diurética pode ser efetiva.

Certas formas de doença renal, sobretudo a nefropatia diabética, estão com frequência associadas ao desenvolvimento de hipocalemia em um estágio relativamente inicial da insuficiência renal. Nesses casos, a administração de um tiazídico ou de um diurético de alça irá aumentar a excreção de K^+ ao produzir um aumento no aporte de sal ao túbulo coletor secretor de K^+.

Os pacientes com doenças renais que levam à síndrome nefrótica com frequência apresentam problemas complexos no controle do volume. Esses pacientes podem exibir retenção de líquido na forma de ascite ou edema, porém apresentam diminuição no volume plasmático devido á uma redução da pressão oncótica do plasma. Essa situação é observada, com muita frequência, em pacientes com nefropatia por "lesão mínima". Nesses pacientes, o uso de diuréticos pode causar uma redução ainda mais acentuada do volume plasmático, podendo comprometer a TFG e resultar em hipotensão ortostática. As outras causas de síndrome nefrótica estão associadas, em sua maioria, a uma retenção primária de sal e de água pelos rins, resultando em expansão do volume plasmático e hipertensão, a despeito da pressão oncótica plasmática baixa. Nesses casos, a terapia diurética pode ser benéfica ao controlar o componente da hipertensão que depende do volume.

Ao escolher um diurético para o paciente com doença renal, existem limitações importantes. Em geral, deve-se evitar o uso

de acetazolamida, visto que esse fármaco provoca excreção de $NaCHO_3$ e pode exacerbar a acidose. Os diuréticos poupadores de potássio podem causar hipopotassemia. Os diuréticos tiazídicos eram considerados ineficazes com uma queda da TFG abaixo de 30 mL/min. Mais recentemente, foi constatado que os tiazídicos, que trazem pouco benefício quando administrados em separado, podem ser usados para reduzir de modo significativo a dose de diuréticos de alça necessária para promover a diurese em um paciente com TFG de 5 a 15 mL/min. Por conseguinte, os diuréticos de alça em altas doses (até 500 mg de furosemida/dia) ou uma associação de metolazona (5 a 10 mg/dia) e doses muito menores de furosemida (40 a 80 mg/dia) podem ser úteis no tratamento da sobrecarga de volumes em pacientes submetidos a diálise ou em pré-diálise. Houve algum interesse no uso de diuréticos osmóticos, como o manitol, visto que esse fármaco pode causar contração das células epiteliais intumescidas e, teoricamente, reduzir a obstrução tubular. Infelizmente, não há evidencias de que o manitol impede a insuficiência renal aguda isquêmica ou tóxica. O manitol pode ser útil no tratamento da hemoglobinúria ou mioglobinúria. Por fim, embora o uso excessivo de diuréticos possa comprometer a função renal em todos os pacientes, as consequências são obviamente mais graves em pacientes com doença renal subjacente.

CIRROSE HEPÁTICA

A doença hepática está com frequência associada a edema e ascite, juntamente com elevação da pressão hidrostática porta e redução da pressão oncótica plasmática. Os mecanismos para a retenção de Na^+ pelos rins nesse contexto incluem diminuição da perfusão renal (em decorrência de alterações vasculares sistêmicas), diminuição do volume plasmático (devido à formação de ascite) e redução da pressão oncótica (hipoalbuminemia). Além disso, pode haver retenção primária de Na^+, devido aos níveis plasmáticos elevados de aldosterona.

Quando a ascite e o edema tornam-se graves, a terapia diurética pode ser de grande utilidade. Entretanto, os pacientes cirróticos com frequência mostram-se resistentes aos diuréticos de alça, devido à secreção diminuída do fármaco no líquido tubular e devido aos níveis elevados de aldosterona. Por outro lado, o edema cirrótico é inusitadamente responsivo à espironolactona e eplerenona. A associação de diuréticos de alça e de um antagonista dos receptores de aldosterona pode ser útil em alguns pacientes. Entretanto, é necessária muita cautela no uso de antagonistas da aldosterona em pacientes cirróticos com insuficiência renal até mesmo leve, devido ao potencial de causar hipercalemia grave.

É importante assinalar que, ainda mais do que na insuficiência cardíaca, o uso agressivo de diuréticos nessa situação pode ser desastroso. A terapia diurética vigorosa pode causar acentuada depleção do volume intravascular, hipopotassemia e alcalose metabólica. A síndrome hepatorrenal e a encefalopatia hepática constituem as consequências lamentáveis do uso excessivo de diuréticos no paciente cirrótico.

EDEMA IDIOPÁTICO

O edema idiopático (retenção flutuante de sal e edema) ocorre com mais frequência em mulheres de 20 a 30 anos. Apesar dos estudos intensivos, a fisiopatologia permanece obscura. Alguns estudos sugerem que o uso intermitente e sub-reptício de diuréticos podem na realidade contribuir para a síndrome, devendo tal hipótese ser excluída antes de se considerar uma terapia adicional. Embora a espironolactona tenha sido usada no tratamento, o edema idiopático provavelmente deve ser controlado apenas com restrição moderada de sal, se possível. São também utilizadas meias de compressão, porém o seu benefício parece variável.

ESTADOS NÃO EDEMATOSOS

HIPERTENSÃO

A ação diurética e a ação vasodilatadora leve dos tiazídicos são úteis no tratamento de praticamente todos os pacientes com hipertensão essencial, podendo ser suficientes em muitos deles. Embora a hidroclorotiazida seja o diurético mais usado no tratamento de hipertensão, a clortalidona pode ser mais efetiva, devido à sua meia-vida mais longa. Em geral, os diuréticos de alça são reservados para pacientes com insuficiência renal leve (TFG < 30 a 40 mL/min) ou insuficiência cardíaca. Foi constatado que a restrição moderada na ingestão nutricional de Na^+ (60 a 100 mEq/dia) potencializa os efeitos dos diuréticos na hipertensão essencial e diminui a perda renal de K^+. Pode-se acrescentar um diurético poupador de K^+ para reduzir a perda de K^+.

Tem havido controvérsia quanto ao uso dos tiazídicos como terapia inicial no tratamento da hipertensão. Sua eficácia relativamente leve limita algumas vezes o seu uso como monoterapia. Entretanto, um estudo de grande porte, com mais de 30.000 participantes, mostrou que os diuréticos de baixo custo, como os tiazídicos, produzem resultados que se assemelham ou que são até mesmo superiores àqueles observados na terapia com inibidores da ECA ou bloqueadores dos canais de cálcio. Esse importante resultado reforça a importância da terapia com tiazídicos na hipertensão.

Com frequência bem-sucedidos como monoterapia, os diuréticos também desempenham um importante papel em pacientes que necessitam de múltiplos fármacos para o controle da pressão arterial. Os diuréticos potencializam a eficácia de muitos agentes, sobretudo inibidores da ECA. Pacientes tratados com poderosos vasodilatadores, como hidralazina ou minoxidil, costumam necessitar de diuréticos administrados simultaneamente, visto que os vasodilatadores causam retenção significativa de sal e de água.

NEFROLITÍASE

Cerca de dois terços dos cálculos renais contêm fosfato ou oxalato de Ca^{2+}. Enquanto existem várias condições clínicas (hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, sarcoidose, neoplasias malignas, etc.) que causam hipercalciúria, muitos pacientes que formam esses cálculos apresentam um defeito na reabsorção tubular proximal de Ca^{2+}. Esse problema pode ser tratado com diuréticos tiazídicos, que aumentam a reabsorção de Ca^{2+} no TCD, reduzindo, assim, a concentração urinária de Ca^{2+}. A ingestão de líquido deve ser aumentada, porém a de sal precisa ser reduzida, visto que o excesso de NaCl na dieta sobrepuja o efeito hipocalciúrico dos tiazídicos. O Ca^{2+} dietético não deve ser restrito, pois pode levar a um balanço negativo do Ca^{2+} corporal total. Os cálculos de cálcio também podem ser causados por uma absorção intestinal aumentada de Ca^{2+} ou podem ser idiopáticos. Nessas situações, os tiazídicos também são excessivos; entretanto, devem ser usados como terapia adjuvante, em associação a outras medidas.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia pode constituir uma emergência médica (ver Capítulo 42). Como reduzem significativamente a reabsorção de Ca^{2+}, os diuréticos de alça podem ser muito efetivos na promoção da diurese de Ca^{2+}. Entretanto, esses diuréticos, quando administrados isoladamente, podem causar acentuada concentração do volume. Se esse problema ocorrer, os diuréticos de alça tornam-se ineficazes (e potencialmente contraprodutentes), visto que a reabsorção de Ca^{2+} no túbulo proximal aumenta. Por conseguinte, deve-se administrar uma solução salina simultaneamente com os diuréticos de alça para manter uma diurese efetiva de Ca^{2+}. A abordagem habitual consiste na infusão de soro fisiológico normal e furosemida (80 a 120 mg) por via intravenosa. Uma vez iniciada a diurese, a taxa de infusão de soro fisiológico pode ser igualada ao fluxo de urina para se evitar a depleção de volume. Pode-se adicionar cloreto de potássio à infusão de soro fisiológico, se necessário.

DIABETES INSÍPIDO

O diabetes insípido decorre da produção deficiente de ADH (diabetes insípido neurogênico ou central), ou de uma responsividade inadequada ao ADH [diabetes insípido nefrogênico (DIN)]. A administração de ADH suplementar ou de um de seus análogos só é efetiva no diabetes insípido central. Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a poliúria e a polidipsia em ambos os tipos de diabetes insípido. O lítio usado no transtorno maníaco-depressivo constitui uma causa comum de DIN, e foi constatado que os diuréticos tiazídicos são muito úteis no seu tratamento. Esse efeito benéfico aparentemente paradoxal dos tiazídicos era considerado como mediado por uma redução do volume plasmático, com queda associada da TFG, resultando em aumento da reabsorção proximal de NaCl e água e aporte diminuído de líquido aos segmentos diluidores distais. Entretanto, no caso do DIN induzido pelo Li^+, sabe-se, hoje, que a HCTZ provoca aumento da osmolalidade na medula interna (papilas) e correção parcial da redução induzida pelo Li^+ na expressão da AQP2. A HCTZ também leva a uma expressão aumentada dos transportadores de Na^+ nos segmentos TCD e TCC do néfron. Por conseguinte, o volume máximo de urina diluída que pode ser produzido encontra-se significativamente reduzido no DIN. A restrição dietética de sódio pode potencializar os efeitos benéficos dos tiazídicos sobre o volume de urina nesse contexto. Os níveis séricos de Li^+ precisam ser cuidadosamente monitorados nesses pacientes, visto que os diuréticos podem reduzir a depuração renal de Na^+ e elevar seus níveis plasmáticos até a faixa tóxica (ver Capítulo 29). A poliúria induzida pelo lítio também pode ser parcialmente revertida com o uso de amilorida, que bloqueia a entrada do Li^+ nas células do ducto coletor, da mesma forma que bloqueia a entrada de Na^+. Conforme assinalado anteriormente, os diuréticos tiazídicos também são benéficos em outras formas de diabetes insípido nefrogênico. Ainda não foi esclarecido se isso ocorre por meio do mesmo mecanismo encontrado no DIN induzido pelo Li^+.

RESUMO Agentes diuréticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA				
• Acetazolamida, outros	A inibição da enzima impede a desidratação do H_2CO_3 e a hidratação do CO_2 no túbulo convoluto proximal	Reduz a reabsorção de HCO_3^-, causando diurese autolimitada • a acidose metabólica hiperclorêmica diminui o pH corporal, reduz a pressão intraocular.	Glaucoma, doença das montanhas, edema com alcalose	Preparações orais e tópicas disponíveis • duração da ação de 8 a 12 horas • *Toxicidade*: Acidose metabólica, cálculos renais, hiperamonemia em pacientes cirróticos
• *Brinzolamida, dorzolamida: Agentes tópicos para o glaucoma*				
DIURÉTICOS DE ALÇA				
• Furosemida	A inibição do transportador de Na/K/2Cl no ramo ascendente da alça de Henle	Acentuado aumento da excreção de NaCl, alguma perda de K, alcalose metabólica hipocalêmica, excreção urinária aumentada de Ca e Mg	Edema pulmonar, edema periférico, hipertensão, hipercalcemia ou hipercalemia aguda, insuficiência renal aguda, superdosagem de ânions	Preparações orais e parenterais • duração da ação de 2 a 4 horas • *Toxicidade*: Ototoxicidade, hipovolemia, perda de K, hiperuricemia, hipomagnesemia
• *Bumetanida, torsemida: Diuréticos de alça do grupo das sulfonamidas, como a furosemida*				
• *Ácido etacrínico: Não é uma sulfonamida, porém exibe atividade típica dos diuréticos de alça e alguma ação uricosúrica*				
TIAZÍDICOS				
• Hidroclorotiazida	Inibição do transportador de Na/Cl no túbulo convoluto distal	Aumento modesto na excreção de NaCl • alguma perda de K • alcalose metabólica hipocalêmica • excreção urinária diminuída de Ca	Hipertensão, insuficiência cardíaca leve, nefrolitíase, diabetes insípido nefrogênico	Oral • duração de 8 a 12 horas • *Toxicidade*: Alcalose metabólica hipocalêmica, hiperuricemia, hiperglicemia, hiponatremia
• *Metolazona: Uso comum com diuréticos de alça par obter efeitos sinérgicos*				
• *Clorotiazida: Único diurético tiazídico disponível por via parenteral (IV)*				
• *Clortalidona: Meia-vida longa (50 a 60 h) devido à ligação aos eritrócitos*				

(continua)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO				
• Espironolactona	Antagonista farmacológico da aldosterona nos túbulos coletores • antagonismo fraco dos receptores de androgênio	Reduz a retenção de Na e a perda de K nos rins • antagonismo pouco elucidado da aldosterona no coração e nos vasos	Aldosteronismo de qualquer etiologia • hipocalemia devido a outros diuréticos • pós-infarto do miocárdio	Início e término lentos dos efeitos • duração de 24 a 48 h • *Toxicidade*: Hipercalemia, ginecomastia (espirolactona, mas não a eplerenona) • interação aditiva com outros fármacos que retêm K
• Amilorida	Bloqueia os canais epiteliais de sódio nos túbulos coletores	Reduz a retenção de Na e a perda de K • aumenta a depuração de lítio	Hipocalemia devido a outros agentes diuréticos • reduz a poliúria induzida pelo lítio	Ativa por via oral • duração de 24 horas • *Toxicidade*: Acidose metabólica hipercalêmica
• *Eplerenona: A exemplo da espironolactona, mais seletiva para o receptor de aldosterona*				
• *Triantereno: Mecanismo semelhante ao da amilorida, porém muito menos potente e mais tóxico*				
DIURÉTICOS OSMÓTICOS				
• Manitol	Efeito osmótico físico sobre a distribuição tecidual de água, devido à sua retenção no compartimento vascular	Aumento acentuado do fluxo urinário, redução do volume cerebral, diminuição da pressão intraocular, hiponatremia inicial e, em seguida, hipernatremia	Insuficiência renal devido a uma carga aumentada de solutos (rabdomiólise, quimioterapia), elevação da pressão intracraniana, glaucoma	Administração IV • *Toxicidade*: Náuseas, vômitos, cefaleia
ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA (ADH)				
• Conivaptana	Antagonista nos receptores V_{1a} e V_2 de ADH	Diminui a reabsorção de água, aumenta a concentração plasmática de Na, vasodilatação	Hiponatremia, insuficiência cardíaca congestiva	Apenas IV, habitualmente contínua • *Toxicidade*: Reações locais da infusão, sede, poliúria, hipernatremia
• Tolvaptana	Antagonista seletivo dos receptores V_2 de ADH	Diminui a reabsorção de água, aumenta a concentração plasmática de Na	Hiponatremia, SIADH	Oral • duração de 12 a 24 h • *Toxicidade*: Poliúria (frequência, sede, hipernatremia)

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Acetazolamida
Oral: comprimidos de 125, 250 mg
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 500 mg
Parenteral: 500 mg em pó para injeção

Ácido etacrínico
Oral: comprimidos de 25, 50 mg
Parenteral: 50 mg para injeção IV

Amilorida[1]
Oral: comprimidos de 5 mg

Bendroflumetiazida[1]
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Brinzolamida (Para afecções oculares)
Oftálmica: suspensão a 1%

Bumetanida
Oral: comprimidos de 0,5 a 1,2
parenteral: ampola de 0,5 mg/2 mL para injeção IV ou IM

Clorotiazida
Oral: comprimidos de 250, 500 mg; suspensão oral de 250 mg/5 mL
Parenteral: 500 mg para injeção

Clortalidona[1]
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

Conivaptana
Parenteral: 5 mg/mL; 20 mg/100 mL de soro glicosado a 5% para injeção IV

Demeclociclina
Oral: comprimidos e cápsulas de 150 mg; comprimidos de 300 mg

Diclorfenamida
Oral: comprimidos de 50 mg

Dorzolamida (Para afecções oculares)
Oftálmica: solução a 2%

Eplerenona
Oral: comprimidos de 25, 50 mg

Espironolactona[1]
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

Furosemida
Oral: comprimidos de 20, 40, 80 mg; soluções orais de 8, 10 mg/mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IM ou IV

Hidroclorotiazida[1]
Oral: cápsulas de 12,5 mg; comprimidos de 25, 50, 100 mg; solução de 10, 100 mg/mL

Hidroflumetiazida
Oral: comprimidos de 50 mg

Indapamida
Oral: comprimidos de 1,25 a 2,5 mg

Manitol
Parenteral: solução de 5, 10, 15, 20% para injeção

Metazolamida
Oral: comprimidos de 25, 50 mg

Meticlotiazida (Para afecções oculares)
Oral: comprimidos de 2,5, 5 mg

Metolazona
Oral: comprimidos de 0,5; 2,5, 5, 10 mg

Nesiritida
Parenteral: frasco de 1,5 mg para diluição em 250 mL de solução IV (6 mcg/mL)

Politiazida[1]
Oral: comprimidos de 1, 2, 4 mg

Quinetazona
Oral: comprimidos de 50 mg

Tolvaptana
Oral: comprimidos de 15, 30 mg

Torsemida
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 100 mg
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Triclormetiazida
Oral: comprimidos de 2, 4 mg

[1] Associação de fármacos: ver Tabela 15-6.

REFERÊNCIAS

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981.

Berl T et al.: Oral Tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010;21:705.

BMJ group: Eplerenone after myocardial infarction? Drug Ther Bull 2008; 46(1):1.

Brenner BM (editor): *Brenner & Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders, 2008.

Chow T et al.: *Ginkgo biloba* and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness. Arch Intern Med 2005;165:296.

Cooper BE: Diuresis in renal failure: Treat the patient, not the urine output. Crit Care Med 2009;37:761.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC Jr: Revisiting salt and water retention: New diuretics, aquaretics, and natriuretics. Med Clin North Am 2003;87:475.

Ely JW et al.: Approach to leg edema of unclear etiology. J Am Board Family Med 2006;19:148.

Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009;361:2153.

Forssmann W-G, Meyer M, Forsmann K: The renal urodilatin system: Clinical implications. Cardiovasc Res 2001;51(3):450.

Ginès P, Schrier RW: Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361:1279.

Gross P: Treatment of hyponatremia. Intern Med 2008;47:885.

Hall PM: Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention. Cleveland Clinic J Med 2009;76:583.

Hao C-M, Breyer MD: Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. Annu Rev Physiol 2008;70:357.

Hays RM: Vasopressin antagonists: Progress and promise. N Engl J Med 2006;355:146.

Hill JA, Yancy CW, Abraham WT: Beyond diuretics: Management of volume overload in acute heart failure syndromes. Am J Med 2006; 119:S37.

Hocher B: Adenosine A1 receptor antagonists in clinical research and development. Kidney Int 2010;78(5):438.

Kaplan NM: The place of diuretics in preventing cardiovascular events. J Hum Hypertens 2004;18:S29.

Kim G-H et al.: Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. J Am Soc Nephrol 2004;15:2836.

Lee C, Burnett J: Natriuretic peptides and therapeutic applications. Heart Failure Rev 2007;12:131.

Lüss H et al.: Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. Am Heart J 2008;155:1012.

Mitrovic V et al: Cardio-renal effects of the A1 adenosine receptor antagonist SLV320 in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2009;2:523.

Na KY et al.: Upregulation of Na^+ transporter abundance in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats. Am J Physiol 2003; 284:F133.

Nijenhuis T et al.: Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J Clin Invest 2005;115:1651.

Rejnmark L et al.: Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calciotropic hormones and bone turnover. J Intern Med 2005;257:176.

Shlipak MG, Massie BM: The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation 2004;110:1514.

Sica DA, Gehr TWB: Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:483.

Smyth EM et al.: Prostanoids in health and disease. J Lipid Res 2009;50:S423.

Tavares M et al.: New pharmacologic therapies in acute heart failure. Crit Care Med 2008;36:S112.

Tovar-Palacio C et al.: Ion and diuretic specificity of chimeric proteins between apical Na^+-K^+-$2Cl^-$ and Na^+-Cl^- cotransporters. Am J Physiol 2004; 287:F570.

Vallon V et al.: Adenosine and kidney function. Physiol Rev 2006;86:901.

Vallon V et al.: Adenosine and kidney function: Potential implications in patients with heart failure. Eur J Heart Failure 2008;10:176.

Vigen R, Weideman RA, Reilly RF: Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis; are we using them in an evidence-based fashion? Int Urol Nephrol 2010;Epub Aug 25.

Wakai, R, Roberts IG, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Library (online publication) Issue 4, 2008.

Wilcox C: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:798.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O diurético mais usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é um diurético de alça como a furosemida, administrado por via IV, em dose de 40 mg, seguida, se necessário, de administração oral de 20 a 80 mg/24 h. No caso desse paciente, a furosemida provavelmente seria necessária de modo contínuo, visto que ela alivia os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, mas não reverte a lesão ventricular que causou os sintomas. Problema comum observado quando se inicia um tratamento diurético efetivo é a ocorrência de uma redução da TFG. Outros efeitos colaterais dos diuréticos de alça incluem hipocalemia, alcalose metabólica, ototoxicidade, hiperuricemia, hipomagnesemia e reações alérgicas.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO IV

Fármacos com ações importantes sobre o músculo liso

CAPÍTULO 16

Histamina, serotonina e alcaloides do esporão do centeio (*ergot*)

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 35 anos de idade consulta o médico da família com queixa de pápulas vermelhas, elevadas e pruriginosas que apareceram nos braços e nas pernas. Dois dias antes, esse homem comeu um prato bem temperado em um restaurante que ainda não havia frequentado. Na manhã seguinte, acordou com as palmas das mãos e plantas dos pés avermelhadas e pruriginosas. Durante o dia, apareceram lesões elevadas e pruriginosas semelhantes nos braços e nas pernas e algumas estavam agora aparecendo no tronco. Relata um episódio semelhante, porém mais leve, há 2 anos, do qual se recuperou sem qualquer tratamento. O exame físico não revela qualquer sintoma respiratório, nem sinais de edema da faringe. O médico estabelece o diagnóstico de urticária causada por alergia alimentar e sugere ao paciente o tratamento com um anti-histamínico de venda livre. No dia seguinte, o paciente entra em contato com o médico, dizendo que o anti-histamínico reduziu ligeiramente o prurido, mas que ainda há pápulas e algumas novas estão aparecendo. Que outras medidas terapêuticas são apropriadas nessa situação?

Sabe-se, há muito tempo, que muitos tecidos contêm substâncias que, quando liberadas por vários estímulos, produzem efeitos fisiológicos, como vermelhidão na pele, dor ou prurido e broncospasmo. Posteriormente, foi descoberto que muitas dessas substâncias também estão presentes no tecido nervoso e desempenham múltiplas funções. A histamina e a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) são aminas biologicamente ativas que atuam como neurotransmissores e são encontradas em tecidos não neurais. Ambas exercem efeitos fisiológicos e patológicos complexos por meio de múltiplos subtipos de receptores e, com frequência, são liberadas localmente. Junto com os peptídeos endógenos (ver Capítulo 17), as prostaglandinas e os leucotrienos (ver Capítulo 18) e as citosinas (ver Capítulo 55), constituem o denominado **grupo autacoide** de fármacos.

Em virtude de seus amplos efeitos periféricos em grande parte indesejáveis, nem a histamina nem a serotonina têm qualquer aplicação clínica no tratamento de doenças. Entretanto, os compostos que ativam *seletivamente* determinados subtipos de receptores ou que antagonizam seletivamente as ações dessas aminas possuem considerável utilidade clínica. Por conseguinte, o presente capítulo enfatiza a farmacologia básica das aminas agonistas, bem como a farmacologia clínica dos fármacos agonistas e antagonistas mais seletivos. No final do capítulo, trata-se dos alcaloides do esporão do centeio (*ergot*), que são compostos com atividade agonista parcial no receptor de serotonina e em vários outros receptores.

■ HISTAMINA

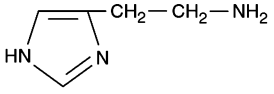
A histamina foi sintetizada em 1907 e, posteriormente, isolada de tecidos de mamíferos. As primeiras hipóteses concernentes às possíveis funções fisiológicas da histamina tecidual fundamentaram-se nas semelhanças entre os efeitos da histamina administrada por via intravenosa e os sintomas do choque anafilático e lesão tecidual. Foi observada uma acentuada variação entre as espécies. Todavia, nos seres humanos, a histamina é um importante mediador das reações alérgicas imediatas (como urticária) e inflamatórias, enquanto desempenha apenas um papel modesto na anafilaxia. A histamina possui uma função relevante na secreção de ácido gástrico (ver Capítulo 62) e atua como neurotransmissor e neuromodulador (ver Capítulos 6 e 21). Evidências mais recentes indicam que a histamina também desempenha um papel nas funções imunes e na quimiotaxia dos leucócitos.

FARMACOLOGIA BÁSICA DA HISTAMINA

Química e farmacocinética

A histamina é encontrada tanto em plantas quanto em tecidos animais e é um componente de alguns venenos e secreções irritantes.

É formada pela descarboxilação do aminoácido L-histidina, uma reação catalisada nos tecidos de mamíferos pela enzima histidina descarboxilase. Uma vez formada, a histamina é armazenada ou rapidamente inativada. Uma quantidade muito pequena de histamina é excretada em sua forma inalterada. A principal via metabólica envolve a conversão em *N*-metil-histamina, ácido metilimidazolacético e ácido imidazolacético (IAA). Certas neoplasias (mastocitose sistêmica, urticária pigmentosa, carcinoide gástrico e, em certas ocasiões, leucemia mielógena) estão associadas a um aumento no número de mastócitos ou basófilos e à secreção aumentada de histamina e seus metabólitos.



Histamina

A maior parte da histamina tecidual é sequestrada e ligada em grânulos (vesículas) nos mastócitos ou basófilos. O conteúdo de histamina de muitos tecidos está diretamente relacionado com o conteúdo de mastócitos. A forma ligada da histamina é biologicamente inativa; entretanto, conforme assinalado adiante, vários estímulos podem desencadear a liberação de histamina dos mastócitos, permitindo à amina livre o exercício de suas ações nos tecidos circundantes. Os mastócitos são bastante numerosos nos locais de lesão tecidual potencial: nariz, boca e pés; superfícies corporais internas; vasos sanguíneos, sobretudo nos pontos de pressão e nas bifurcações.

A histamina não mastocitária é encontrada em diversos tecidos, inclusive no cérebro, onde atua como neurotransmissor. Evidências convincentes implicaram a histamina como neurotransmissor endógeno em muitas funções cerebrais, como controle neuroendócrino, regulação cardiovascular, termorregulação, regulação do peso corporal e sono e vigília (ver Capítulos 21 e 37).

A célula enterocromafin-símile (ECS) do fundo gástrico constitui um segundo local não neuronal importante de armazenamento e liberação da histamina. As células ECS liberam histamina, um dos principais secretagogos do ácido gástrico, ativando as células parietais produtoras de ácido da mucosa (ver Capítulo 62).

Armazenamento e liberação da histamina

As reservas de histamina nos mastócitos podem ser liberadas por meio de vários mecanismos.

A. Liberação imunológica

Os processos imunológicos são responsáveis pelo mecanismo fisiopatológico mais importante de liberação de histamina dos mastócitos e basófilos. Quando sensibilizadas por anticorpos IgE fixados à sua membrana de superfície, essas células sofrem desgranulação explosiva ao serem expostas ao antígeno apropriado (ver Figura 55-5, fase efetora). Esse tipo de liberação também necessita de energia e de cálcio. A desgranulação leva à liberação simultânea de histamina, trifosfato de adenosina (ATP) e outros mediadores armazenados juntos dentro dos grânulos. A histamina liberada por esse mecanismo atua como mediador nas reações alérgicas imediatas (tipo I), como febre do feno e urticária aguda. As substâncias liberadas durante as reações imunes mediadas por IgG ou IgM, que ativam a cascata do complemento, também liberam a histamina dos mastócitos e basófilos.

Por meio de um mecanismo de controle por retroalimentação negativa, mediado por receptores H_2, a histamina parece modular a sua própria liberação e a de outros mediadores dos mastócitos sensibilizados em alguns tecidos. Nos seres humanos, os mastócitos da pele e os basófilos apresentam esse mecanismo de retroalimentação negativa, o que não ocorre com os mastócitos pulmonares. Por conseguinte, a histamina pode atuar ao limitar a intensidade da reação alérgica na pele e no sangue.

A histamina endógena desempenha um papel modulador em uma variedade de respostas inflamatórias e imunes. Após lesão de um tecido, a histamina liberada provoca vasodilatação local e extravasamento de plasma contendo mediadores da inflamação aguda (complemento, proteína C reativa) e anticorpos. A histamina tem uma atração quimiotática ativa para as células inflamatórias (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos). A histamina inibe a liberação do conteúdo dos lisossomos, bem como várias funções do linfócito T e B. Essas ações são mediadas, em sua maioria, por receptores H_2 ou H_4. A liberação de peptídeos pelos nervos em resposta à inflamação também é provavelmente modulada pela histamina, que, neste caso, atua através de receptores H_3 pré-sinápticos.

B. Liberação química e mecânica

Certas aminas, incluindo fármacos como a morfina e a tubocurarina, podem deslocar a histamina de sua forma ligada no interior das células. Esse tipo de liberação não requer energia e não está associado a lesão ou desgranulação dos mastócitos. A perda dos grânulos dos mastócitos também libera histamina, visto que os íons de sódio no líquido extracelular deslocam rapidamente a amina do complexo. As lesões químicas e mecânicas dos mastócitos causam a sua desgranulação, com liberação da histamina. O **composto 48/80**, uma substância experimental, libera seletivamente a histamina dos mastócitos teciduais por um processo de desgranulação exocitótica, que requer a presença de energia e de cálcio.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A histamina exerce suas ações biológicas por meio de sua combinação com receptores celulares específicos, localizados na membrana de superfície. Foram caracterizados quatro receptores de histamina diferentes, designados como H_1 a H_4 (esses receptores são descritos na Tabela 16-1). Ao contrário dos outros receptores de aminas transmissoras discutidos anteriormente, não foi identificada nenhuma subfamília dentro desses principais tipos, embora tenham sido descritas diferentes variantes de *splicing* dos vários tipos de receptores.

Todos os quatro tipos foram clonados e pertencem à grande superfamília de receptores que possuem sete regiões que atravessam a membrana e que estão acoplados a proteínas G (GPCR). As estruturas dos receptores H_1 e H_2 diferem sobremaneira e parecem se relacionar mais com os receptores muscarínicos e 5-HT_1, respectivamente, do que entre si. O receptor H_4 apresenta uma homologia de cerca de 40% com o receptor H_3, mas não parece bastante relacionado com qualquer outro receptor de histamina. Foi constatado que todos os quatro receptores de histamina têm atividade constitutiva em alguns sistemas; por conseguinte, alguns anti-histamínicos previamente considerados como antagonistas farmacológicos tradicionais devem ser, hoje, considerados como agonistas inversos (ver Capítulos 1 e 2). Com efeito, muitos bloqueadores H_1 de primeira e de segunda gerações (ver adiante) atuam como agonistas inversos. Além disso, uma única molécula pode ser um agonista em determinado receptor de histamina e um antagonista ou agonista inverso em outro. Por exemplo, o clobempropite, um agonista dos receptores H_4, é um antagonista ou agonista inverso nos receptores H_3 (Tabela 16-1).

No cérebro, os receptores H_1 e H_2 localizam-se nas membranas pós-sinápticas, enquanto os receptores H_3 são predominantemente pré-sinápticos. A ativação dos receptores H_1, que estão presentes no endotélio, nas células musculares lisas e nas terminações nervosas, geralmente determina um aumento na hidrólise do fosfoinositol e aumento do trifosfato de inositol (IP_3) e cálcio intracelular. A ativação dos receptores H_2, que são encontrados na mucosa gástrica, nas células musculares cardíacas e em algumas células imunes, aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular através de G_s. À semelhança do receptor β_2-adrenérgico, o receptor H_2 pode, em certas circunstâncias, acoplar-se à G_q, ativando a cascata do IP_3-DAG (inositol 1,4,5-trifosfato-diacilglicerol). A ativação dos receptores H_3 diminui a liberação de transmissor dos neurônios histaminérgicos e de outros neurônios, sendo o processo provavelmente mediado por uma redução do influxo de cálcio através dos canais de cálcio do tipo N nas terminações nervosas. Os receptores H_4 são encontrados sobretudo em leucócitos da medula óssea e do sangue circulante. Esses receptores parecem exercer efeitos quimiotáticos muito importantes sobre os eosinófilos e os mastócitos. Nessa função, parecem desempenhar algum papel na inflamação e na alergia. Além disso, podem modular a produção dessas células e mediar, em parte, os efeitos previamente reconhecidos da histamina sobre a produção de citosinas.

B. Efeitos da histamina sobre os tecidos e sistemas orgânicos

A histamina exerce efeitos potentes sobre os músculo liso e cardíaco, sobre determinadas células endoteliais e nervosas, sobre as células secretoras do estômago e sobre células inflamatórias. Entretanto, a sensibilidade à histamina varia bastante entre espécies. Assim, as cobaias são muito sensíveis; os seres humanos, os cães e os gatos são um pouco menos sensíveis; os camundongos e os ratos exibem uma sensibilidade bem menor.

1. Sistema nervoso — A histamina é um poderoso estimulante das terminações nervosas sensitivas, sobretudo das que medeiam a dor e o prurido. Esse efeito mediado pelos receptores H_1 constitui um importante componente da resposta e das reações urticariformes a picadas de insetos e urtiga. Algumas evidências sugerem que as elevadas concentrações locais também podem despolarizar as terminações nervosas eferentes (axonais) (ver "Resposta tríplice", item 8 nessa lista). No camundongo e, provavelmente, nos seres humanos, os neurônios respiratórios envolvidos na sinalização da inspiração e da expiração são modulados por receptores H_1. Os receptores H_1 e H_3 desempenham um importante papel no apetite e na saciedade; os fármacos antipsicóticos que bloqueiam esses receptores causam um ganho de peso significativo (ver Capítulo 29). Os receptores H_3 pré-sinápticos desempenham um importante papel ao modular a liberação de vários transmissores no sistema nervoso. Os H_3-agonistas reduzem a liberação de acetilcolina, amina e transmissores peptídicos em várias áreas do cérebro, bem como nos nervos periféricos.

2. Sistema cardiovascular — Nos seres humanos, a injeção ou a infusão de histamina provoca uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento da frequência cardíaca. As alterações da pressão arterial são produzidas pela ação vasodilatadora direta da histamina sobre as arteríolas e os esfíncteres

TABELA 16-1 Subtipos de receptores de histamina

Subtipo de receptor	Distribuição	Mecanismo pós-receptor	Agonistas parcialmente seletivos	Antagonistas parcialmente seletivos ou agonistas inversos
H_1	Músculo liso, endotélio, cérebro	G_q, ↑ IP_3, DAG	Histaprodifeno	Mepiramina,[1] tripolidina, cetirizina
H_2	Mucosa gástrica, músculo cardíaco, mastócitos, cérebro	G_s, ↑ AMPc	Antamina	Cimetidina,[1] ranitidina,[1] tiotidina
H_3	Autorreceptores e heterorreceptores pré-sinápticos: cérebro, plexo mioentérico, outros neurônios	G_i, ↓ AMPc	*R*-α-metil-histamina, imetite, imepipe	Tioperamida,[1] iodofempropite, clobempropite,[1] tiprolisante[1]
H_4	Eosinófilos, neutrófilos, células T CD4	G_i, ↓ AMPc	Clobempropite, imetite, clozapina	Tioperamida[1]

[1]Agonista inverso.

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

pré-capilares; o aumento da frequência cardíaca envolve tanto ações estimuladoras da histamina sobre o coração quanto taquicardia reflexa. Além disso, podem ocorrer rubor, sensação de calor e cefaleia durante a administração de histamina, em concordância com a vasodilatação produzida. A vasodilatação induzida por pequenas doses de histamina é causada pela ativação dos receptores H_1 e mediada principalmente pela liberação de óxido nítrico do endotélio (ver Capítulo 19). A diminuição da pressão arterial costuma ser acompanhada de taquicardia reflexa. A histamina em doses mais altas ativa o processo de AMPc mediado por receptores H_2 de vasodilatação e estimulação cardíaca direta. Nos seres humanos, os efeitos cardiovasculares da histamina em pequenas doses podem ser habitualmente antagonizados por meio do uso isolado de antagonistas dos receptores H_1.

O edema induzido pela histamina resulta da ação da amina sobre os receptores H_1 nos vasos da microcirculação, em particular os vasos pós-capilares. O efeito está associado à separação das células endoteliais, possibilitando a transudação de líquido e moléculas do tamanho de pequenas proteínas no tecido perivascular. Esse efeito é responsável pela urticária, que sinaliza a liberação de histamina na pele. Estudos de células endoteliais sugerem que a actina e a miosina no interior dessas células causam contração, levando à separação das células endoteliais e a um aumento da permeabilidade.

Os efeitos cardíacos diretos da histamina incluem aumento tanto da contratilidade quanto da frequência do marca-passo. Esses efeitos são mediados sobretudo por receptores H_2. No músculo atrial humano, a histamina também pode diminuir a contratilidade; esse efeito é mediado pelos receptores H_1. O significado fisiológico dessas ações cardíacas ainda não está bem esclarecido. Alguns dos sinais e sintomas cardiovasculares da anafilaxia são decorrentes da histamina liberada, embora vários outros mediadores estejam envolvidos e pareçam ser mais importantes do que a histamina nos seres humanos.

3. Músculo liso bronquiolar — Tanto nos seres humanos quanto em cobaias, a histamina provoca broncoconstrição mediada por receptores H_1. Na cobaia, esse efeito constitui a causa de morte por toxicidade histamínica. Por outro lado, nos seres humanos com vias respiratórias normais, a broncoconstrição que ocorre após pequenas doses de histamina não é pronunciada. Entretanto, pacientes portadores de asma mostram-se muito sensíveis à histamina. A broncoconstrição induzida nesses pacientes provavelmente representa uma resposta neural hiperativa, visto que esses pacientes também respondem em excesso a muitos outros estímulos, podendo a resposta à histamina ser bloqueada por agentes bloqueadores autônomos, como agentes bloqueadores ganglionares, bem como por antagonistas dos receptores H_1 (ver Capítulo 20). Embora o estímulo com metacolina seja mais comumente usado, testes que utilizam pequenas doses de histamina inalada têm sido realizados no estabelecimento do diagnóstico de hiper-reatividade brônquica em pacientes com suspeita de asma ou de fibrose cística. Esses indivíduos podem ser 100 a 1.000 vezes mais sensíveis à histamina (e à metacolina) do que os normais. Curiosamente, algumas espécies (p. ex., o coelho) respondem à histamina com *broncodilatação*, refletindo o predomínio dos receptores H_2 em suas vias respiratórias.

4. Músculo liso do trato gastrintestinal — A histamina provoca contração do músculo liso intestinal, e a contração do íleo de cobaia induzida pela histamina constitui um bioensaio-padrão para essa amina. O intestino humano não é tão sensível quanto o da cobaia; entretanto, a administração de grandes doses de histamina pode causar diarreia, em parte como consequência desse efeito. Tal ação é mediada pelos receptores H_1.

5. Outros órgãos musculares lisos — Nos seres humanos, a histamina geralmente possui efeitos insignificantes sobre o músculo liso do olho e do trato geniturinário. Entretanto, mulheres grávidas que sofrem reações anafiláticas podem abortar em consequência das contrações induzidas pela histamina, e, em algumas espécies, a sensibilidade do útero é suficiente para constituir a base de um bioensaio.

6. Tecido secretor — Sabe-se, há muito tempo, que a histamina é um poderoso estimulante da secreção gástrica de ácido e, em menor grau, da produção gástrica de pepsina e de fator intrínseco. O efeito é causado pela ativação dos receptores H_2 nas células parietais gástricas e está associado a um aumento da atividade da adenililciclase, concentração de AMPc e concentração intracelular de Ca^{2+}. Outros estimulantes da secreção de ácido gástrico, como a acetilcolina e a gastrina, não aumentam os níveis de AMPc, embora seus efeitos máximos sobre a produção de ácido possam ser reduzidos — mas não abolidos — por antagonistas dos receptores H_2. Essas ações são discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 62. A histamina também estimula a secreção no intestino delgado e no intestino grosso. Por outro lado, os agonistas da histamina H_3-seletivos *inibem* a secreção ácida estimulada pelo alimento ou pela pentagastrina em várias espécies.

A histamina tem efeitos bem menos acentuados sobre a atividade de outros tecidos glandulares nas concentrações habituais. A presença de concentrações muito altas pode causar descarga da medula suprarrenal.

7. Efeitos metabólicos — Estudos recentes de camundongos com nocaute dos receptores H_3 demonstraram que a ausência desse receptor resulta em aumento da ingestão de alimentos, diminuição do consumo de energia e obesidade. Revelaram também a ocorrência de resistência à insulina e níveis sanguíneos elevados de leptina e insulina. Ainda não se sabe se os receptores H_3 desempenham um papel semelhante nos seres humanos, porém já existe uma pesquisa intensiva para estabelecer se os agonistas H_3 têm alguma utilidade no tratamento da obesidade.

8. A "tríplice resposta" — A injeção intradérmica de histamina provoca uma resposta característica de mancha vermelha, edema e rubor, descrita pela primeira vez há muitos anos. O efeito envolve três tipos distintos de células: o músculo liso na microcirculação, o endotélio capilar ou venular, e as terminações nervosas sensitivas. No local da injeção, aparece um rubor, devido à dilatação dos pequenos vasos, seguido, em breve, de uma pápula edematosa no local da injeção e rubor irregular em torno dela. Afirma-se que o eritema é causado por um reflexo axônico. Esses efeitos podem ser acompanhados de uma sensação de prurido.

Podem ser produzidos efeitos locais semelhantes pela injeção de liberadores de histamina (composto 48/80, morfina, etc.) por via intradérmica ou pela aplicação dos antígenos apropriados à pele de uma pessoa sensibilizada. Embora se possa bloquear esses efeitos locais, em sua maioria, pela administração de doses adequadas de um agente bloqueador dos receptores H_1, há chances de que os receptores H_2 e H_3 também estejam envolvidos.

9. Outros efeitos possivelmente mediados pelos receptores de histamina — Além da estimulação local das terminações nervosas periféricas para a dor por meio dos receptores H_3 e H_1, a histamina pode desempenhar um papel na nocicepção no sistema nervoso central. Constatou-se que a **burimamida**, um candidato inicial à ação bloqueadora dos receptores H_2, e análogos mais recentes sem qualquer efeito sobre os receptores H_1, H_2 ou H_3 exercem uma ação analgésica significativa em roedores, quando administrados no sistema nervoso central. A analgesia é considerada comparável àquela produzida pelos opioides, porém não foi relatada a ocorrência de tolerância, depressão respiratória e constipação intestinal. Embora se desconheça o mecanismo da ação, esses compostos podem representar uma importante nova classe de analgésicos.

Outros agonistas da histamina

Pequenas substituições no anel imidazólico da histamina modificam significativamente a seletividade dos compostos pelos subtipos de receptores de histamina. Alguns deles estão relacionados na Tabela 16-1.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DA HISTAMINA

Usos clínicos

Em laboratórios de função pulmonar, a histamina em aerossol tem sido usada como **teste provocativo** de hiper-reatividade brônquica. A histamina não apresenta nenhuma outra aplicação clínica atual.

Toxicidade e contraindicações

Os efeitos colaterais da liberação de histamina, assim como aqueles observados após a sua administração, estão relacionados com a dose. Observam-se a ocorrência de rubor, hipotensão, taquicardia, cefaleia, pápulas, broncoconstrição e desconforto gastrintestinal. Esses efeitos também são observados após a ingestão de peixe estragado (intoxicação por peixes escombrídeos), e há evidências de que a histamina produzida pela ação bacteriana na carne do peixe constitui o principal agente causador.

A histamina não deve ser administrada a pacientes com asma (exceto como parte de uma prova de função pulmonar cuidadosamente monitorada) nem a pacientes que apresentam doença ulcerosa ativa ou sangramento gastrintestinal.

ANTAGONISTAS DA HISTAMINA

Os efeitos da histamina liberada no organismo podem ser reduzidos de diversas maneiras. Os **antagonistas fisiológicos**, particularmente a epinefrina (adrenalina), exercem ações sobre o músculo liso opostas às da histamina, porém atuam em diferentes receptores. Tal aspecto é clinicamente importante, visto que a injeção de epinefrina pode salvar a vida de um paciente em casos de anafilaxia sistêmica e em outras condições nas quais ocorre liberação maciça de histamina e outros mediadores mais importantes.

Os **inibidores da liberação** reduzem a desgranulação dos mastócitos desencadeada imunologicamente pela interação antígeno-IgE. O **cromoglicato dissódico** e a **nedocronila** parecem exercer este efeito (ver Capítulo 20) e são utilizados no tratamento da asma, embora o mecanismo molecular subjacente a suas ações não esteja completamente esclarecido. Os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos também parecem ter à capacidade de reduzir a liberação de histamina.

Os **antagonistas dos receptores** histamínicos constituem uma terceira abordagem para a redução das respostas mediadas pela histamina. Há mais de 60 anos, dispõe-se de compostos que antagonizam competitivamente muitas das ações da histamina sobre o músculo liso. Entretanto, somente depois da descrição do antagonista dos receptores H_2, a burimamida, em 1972, é que foi possível antagonizar a atividade estimuladora de secreção de ácido gástrico da histamina. O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores H_2 levou a uma terapia mais efetiva da doença péptica (ver Capítulo 62). Ainda não se dispõe de antagonistas seletivos dos receptores H_3 e H_4 para uso clínico. Entretanto, foram desenvolvidos antagonistas experimentais potentes e parcialmente seletivos dos receptores H_3, a tioperamida e o clobempropito.

■ ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Durante muitos anos, foram utilizados compostos que bloqueiam competitivamente a histamina ou que atuam como agonistas inversos nos receptores H_1 no tratamento de condições alérgicas, e, na discussão a seguir, esses compostos são designados como antagonistas. Muitos H_1-antagonistas são comercializados nos EUA. Um grande número está disponível sem receita médica, tanto isoladamente quanto em formulações associadas, como "remédios para resfriados" e "soníferos" (ver Capítulo 63).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Química e farmacocinética

Os H_1-antagonistas são divididos em agentes de primeira e de segunda geração. Esses grupos distinguem-se pelos efeitos sedativos relativamente fortes da maioria dos fármacos de primeira geração. Os agentes de primeira geração também têm maior tendência a bloquear os receptores autônomos. Os bloqueadores H_1 de segunda geração são menos sedativos, devido, em parte, à sua distribuição menos completa no sistema nervoso central. Todos os H_1-antagonistas são aminas estáveis, com a estrutura geral ilustrada na Figura 16-1. As doses de alguns desses fármacos são fornecidas na Tabela 16-2.

Esses agentes são rapidamente absorvidos após administração oral, com concentrações sanguíneas máximas em 1 a 2 horas. Distribuem-se amplamente por todo o corpo, e os fármacos de primeira geração penetram com facilidade no sistema nervoso central. Alguns deles sofrem extenso metabolismo, sobretudo por sistemas microssomais no fígado. Vários dos agentes de segunda geração são metabolizados pelo sistema CYP3A4 e, portanto, estão sujeitos a interações importantes quando outros fármacos (como o cetoconazol) inibem esse subtipo de enzimas P450. A maioria dos fármacos tem duração de ação efetiva de 4 a 6 horas após uma dose única, porém a meclizina e vários agentes de segunda geração possuem ação mais longa, com duração

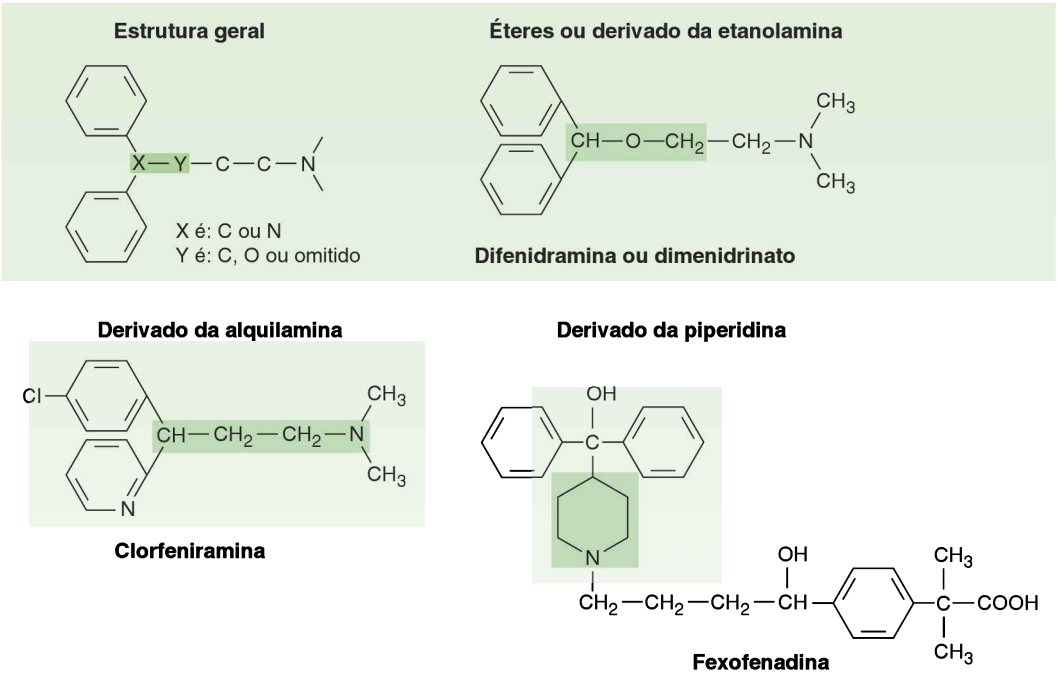


FIGURA 16-1 Estrutura geral dos fármacos H_1-antagonistas e exemplo dos principais subgrupos. Os subgrupos químicos estão indicados por áreas sombreadas.

de 12 a 24 horas. Os fármacos mais recentes são consideravelmente menos solúveis do que os fármacos de primeira geração e são substratos do transportador da P-glicoproteína na barreira hematoencefálica; em consequência, esses agentes entram com dificuldade no sistema nervoso central, ou não conseguem fazê-lo. Muitos H_1-antagonistas possuem metabólitos ativos. Os metabólitos ativos da hidroxizina, terfenadina e loratadina estão disponíveis na forma de fármacos (cetirizina, fexofenadina e desloratadina, respectivamente).

Farmacodinâmica

Tanto os H_1-antagonistas neutros quanto os H_1-agonistas inversos reduzem ou bloqueiam as ações da histamina por meio de sua ligação competitiva reversível ao receptor H_1. Foi demonstrado que vários deles são agonistas inversos, e é possível que todos atuem por tal mecanismo. Apresentam potência insignificante nos receptores H_2 e pouca potência nos receptores H_3. Por exemplo, a contração do músculo liso bronquiolar ou gastrintestinal induzida pela histamina pode ser completamente bloqueada por esses fármacos, porém os efeitos sobre a secreção gástrica de ácido e sobre o coração não são alterados.

Os antagonistas dos receptores H_1 de primeira geração exercem muitas ações além do bloqueio das ações da histamina. O grande número dessas reações resulta, provavelmente, da semelhança entre a estrutura geral (Figura 16-1) e a dos fármacos que exercem seus efeitos nos receptores colinérgicos muscarínicos, receptores α-adrenérgicos, receptores de serotonina e receptores de anestésicos locais. Algumas dessas ações têm valor terapêutico, enquanto outras são indesejáveis.

1. Sedação — Um efeito comum dos H_1-antagonistas de primeira geração consiste na sedação; todavia, a intensidade desse efeito varia entre os subgrupos químicos (Tabela 16-2), bem como entre os pacientes. No caso de alguns fármacos, o efeito é proeminente o suficiente para torná-los úteis como "soníferos" (ver Capítulo 63) e inadequados para uso diurno. O efeito assemelha-se ao de alguns agentes antimuscarínicos e é considerado muito diferente da sedação desinibida produzida por sedativo-hipnóticos. Não foi relatado nenhum caso de uso compulsivo. Nas doses habituais, as crianças manifestam algumas vezes (e os adultos raramente) excitação em lugar de sedação. Com doses tóxicas muito altas, o coma pode ser precedido de estimulação acentuada, agitação e até mesmo convulsões. Os H_1-antagonistas de segunda geração podem apresentar pouca ou nenhuma ação sedativa ou estimulante. Esses fármacos (ou seus metabólitos ativos) também exercem muito menos efeitos autônomos do que os anti-histamínicos de primeira geração.

2. Ações antinauseantes e antieméticas — Vários H_1-antagonistas de primeira geração apresentam atividade significativa na prevenção da cinetose (Tabela 16-2). São menos efetivos contra um episódio de cinetose já estabelecido. Certos H_1-antagonistas, notadamente a doxilamina, foram bastante usados no passado para o tratamento das náuseas e dos vômitos da gravidez (ver adiante).

3. Efeitos antiparkinsonismo — Alguns dos H_1-antagonistas, em particular a **difenidramina,** possuem efeitos supressores agudos significativos sobre os sintomas extrapiramidais associados a certos fármacos antipsicóticos. A difenidramina é administrada por via parenteral para reações distônicas agudas a antipsicóticos.

4. Ações antirreceptores colinérgicos — Muitos dos fármacos de primeira geração, em particular os dos subgrupos da etanolamina e da etilenodiamina, exercem efeitos significativos semelhantes aos da atropina sobre os receptores muscarínicos periféricos. Essa ação pode ser responsável por alguns dos benefícios (incertos) relatados na rinorreia não alérgica, embora também possa causar retenção urinária e visão embaçada.

TABELA 16-2 Alguns agentes anti-histamínicos H_1 de uso clínico

Fármacos	Dose habitual para adultos	Atividade anticolinérgica	Comentários
ANTI-HISTAMÍNICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO			
Etanolaminas			
Carbinoxamina	4-8 mg	+++	Sedação leve a moderada
Dimenidrinato (sal da difenidramina)	50 mg	+++	Sedação intensa; atividade contra a cinetose
Difenidramina	25-50 mg	+++	Sedação intensa; atividade contra a cinetose
Derivados da piperazina			
Hidroxizina	15-100 mg	nd	Sedação intensa
Ciclizina	25-50 mg	–	Sedação leve; atividade contra a cinetose
Meclizina	25-50 mg	–	Sedação leve; atividade contra a cinetose
Alquilaminas			
Bronfeniramina	4-8 mg	+	Sedação leve
Clorfeniramina	4-8 mg	+	Sedação leve; componente comum de remédios para "resfriado" de venda livre
Derivado da fenotiazina			
Prometazina	10-25 mg	+++	Sedação intensa; antiemético; bloqueio α
Miscelânea			
Ciproeptadina	4 mg	+	Sedação moderada; atividade antisserotonina significativa
ANTI-HISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO			
Piperidina			
Fexofenadina	60 mg	–	
Miscelânea			
Loratadina, desloratadina	10 mg (desloratadina, 5 mg)	–	Ação mais longa; usada na dose de 5 mg
Cetirizina	5-10 mg	–	

nd, nenhum dado encontrado.

***5. Ações bloqueadoras dos receptores adrenérgicos* —** Podem ser demonstrados efeitos bloqueadores dos receptores α para muitos H_1-antagonistas, sobretudo os do subgrupo da fenotiazina, como, por exemplo, a **prometazina**. Essa ação pode causar hipotensão ortostática em indivíduos suscetíveis. Não se observa a ocorrência de bloqueio dos receptores β.

***6. Ação bloqueadora da serotonina* —** Foram demonstrados efeitos bloqueadores acentuados nos receptores de serotonina para alguns H_1-antagonistas de primeira geração, notavelmente a **ciproeptadina**. Esse fármaco é considerado como agente antisserotonina e discutido juntamente com esse grupo farmacológico. Entretanto, a sua estrutura assemelha-se àquela das fenotiazinas anti-histamínicas, atuando como potente agente bloqueador H_1.

***7. Anestesia local* —** Vários H_1-antagonistas de primeira geração são potentes anestésicos locais. Bloqueiam os canais de sódio em membranas excitáveis, à semelhança da procaína e da lidocaína. A difenidramina e a prometazina são, na realidade, mais potentes do que a procaína como anestésicos locais. Em certas ocasiões, são usadas para produzir anestesia local em pacientes alérgicos aos anestésicos locais convencionais. Um pequeno número desses agentes também bloqueia os canais de potássio; essa ação é discutida adiante (ver "Toxicidade").

***8. Outras ações* —** Certos H_1-antagonistas, como a cetirizina, inibem a liberação de histamina e de alguns outros mediadores da inflamação pelos mastócitos. Essa ação não se deve ao bloqueio dos receptores H_1 e pode refletir um efeito nos receptores H_4 (ver adiante). O mecanismo envolvido não está de todo elucidado, mas pode desempenhar algum papel nos efeitos benéficos desses fármacos no tratamento de alergias, como a rinite. Foi constatado que alguns H_1-antagonistas (p. ex., terfenadina, acrivastina) inibem o transportador de P-glicoproteína encontrado em células cancerosas, no epitélio do intestino e nos capilares do cérebro. A importância desse efeito não é conhecida.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Usos clínicos

Os bloqueadores dos receptores H_1 de primeira geração estão entre os fármacos mais divulgados e usados sem receita médica. A prevalência das condições alérgicas e a segurança *relativa* dos fármacos contribuem para esse uso maciço. O fato de que tais fármacos podem usar sedação contribui para a prescrição maciça e para o uso de anti-histamínicos de segunda geração sem receita médica.

A. Reações alérgicas

Os agentes anti-histamínicos H_1 constituem-se, com frequência, nos primeiros fármacos a serem usados na prevenção ou no tratamento dos sintomas de reações alérgicas. Na rinite alérgica (febre do feno), os H_1-antagonistas constituem os fármacos de segunda linha depois dos glicocorticoides administrados por *spray* nasal. Na urticária, em que a histamina consiste no mediador primário, os H_1-antagonistas constituem-se nos fármacos de escolha e, com frequência, são muito efetivos quando administrados antes da exposição. Todavia, na asma brônquica, que envolve vários mediadores, os H_1-antagonistas são, em grande parte, ineficazes.

O angioedema pode ser precipitado pela liberação de histamina, mas parece ser mantido por cininas peptídicas, que não são afetadas pelos agentes anti-histamínicos. Na dermatite atópica, os agentes anti-histamínicos, como a difenidramina, são usados, em grande parte, pelos seus efeitos colaterais sedativos, que reduzem a percepção do prurido.

Os anti-histamínicos H_1 usados no tratamento de condições alérgicas, como a febre do feno, costumam ser selecionados com o objetivo de reduzir ao mínimo os efeitos sedativos. Nos EUA, os fármacos mais utilizados são as alquilaminas e os agentes não sedativos de segunda geração. Entretanto, o efeito sedativo e a eficácia terapêutica de diferentes fármacos variam bastante de um indivíduo para outro. Além disso, é possível que a eficácia clínica de determinado grupo diminua com o uso contínuo e que a sua substituição por outro grupo restaure a eficiência do fármaco por motivos ainda não explicados.

Os H_1-antagonistas de segunda geração são utilizados principalmente no tratamento da rinite alérgica e da urticária crônica. Vários estudos comparativos duplo-cegos com fármacos mais antigos (p. ex., clorfeniramina) indicaram uma eficácia terapêutica aproximadamente igual. Entretanto, a sedação e a interferência na operação segura de máquinas, que são observadas em cerca de 50% dos indivíduos em uso de anti-histamínicos de primeira geração, ocorreram em apenas cerca de 7% dos indivíduos que fizeram uso de agentes de segunda geração. Os fármacos mais recentes são de custo muito mais elevado, mesmo em genéricos de venda livre.

B. Cinetose e distúrbios vestibulares

A escopalamina (ver Capítulo 8) e certos H_1-antagonistas de primeira geração constituem os fármacos mais efetivos disponíveis para a prevenção da cinetose. Os anti-histamínicos de maior eficiência nesse contexto são a difenidramina e a prometazina. O dimenidrinato, usado quase exclusivamente para o tratamento da cinetose, é um sal da difenidramina, com eficácia semelhante. As piperazinas (ciclizina e meclizina) também apresentam atividade significativa na prevenção da cinetose e são menos sedativas do que a difenidramina na maioria dos pacientes. A dose é a mesma recomendada para distúrbios alérgicos (Tabela 16-2). Tanto a escopalamina quanto os H_1-antagonistas são mais efetivos na prevenção da cinetose quando associados a efedrina e anfetamina.

Alega-se que os agentes anti-histamínicos efetivos na profilaxia da cinetose também são úteis na síndrome de Ménière, porém a sua eficácia neste último contexto ainda não foi estabelecida.

C. Náuseas e vômitos da gravidez

Vários agentes H_1-antagonistas foram estudados quanto a seu possível uso no tratamento do "enjoo matinal". Os derivados da piperazina foram abandonados para esse uso quando foram demonstrados efeitos teratogênicos em roedores. A doxilamina, uma etanolamina H_1-antagonista, foi usada para esse fim como componente de uma medicação vendida com receita médica, que também contém piridoxina. Os possíveis efeitos teratogênicos da doxilamina foram bastante noticiados pela imprensa leiga depois de 1978, em consequência de alguns relatos de má formação fetal ocorridos após a ingestão desta por gestantes. Entretanto, vários estudos prospectivos de grande porte, envolvendo mais de 60.000 gestações, das quais mais de 3.000 associadas à ingestão deste remédio, não revelaram nenhum aumento na incidência de defeitos congênitos. Todavia, em virtude da controvérsia contínua, da publicidade adversa e de ações judiciais, o fabricante retirou o produto do mercado*.

Toxicidade

O amplo espectro de efeitos não anti-histamínicos dos anti-histamínicos H_1 já foi descrito. Vários desses efeitos (sedação, ação antimuscarínica) foram utilizados para fins terapêuticos, sobretudo em medicações de venda livre (ver Capítulo 63). Entretanto, esses dois efeitos constituem as ações indesejáveis mais comuns quando tais fármacos são prescritos para bloqueio dos receptores histamínicos.

Os efeitos tóxicos menos comuns decorrentes do uso sistêmico incluem excitação e convulsões em crianças, hipotensão postural e respostas alérgicas. A alergia a fármacos é relativamente comum após o uso tópico de H_1-antagonistas. Os efeitos da superdosagem sistêmica grave dos agentes mais antigos assemelham-se aos da superdosagem de atropina e são tratados da mesma maneira (ver Capítulos 8 e 58). A superdosagem de astemizol ou de terfenadina pode induzir arritmias cardíacas; os mesmos efeitos podem ser produzidos em doses normais por meio de interação com inibidores enzimáticos (ver "Interações medicamentosas"). Esses fármacos não são mais comercializados nos EUA.**

Interações medicamentosas

Ocorreram arritmias ventriculares letais em diversos pacientes em uso dos primeiros agentes de segunda geração, a terfenadina ou o astemizol, em associação com cetoconazol, itraconazol ou antibióticos macrolídeos, como a eritromicina. Esses agentes antimicrobianos inibem o metabolismo de muitos fármacos pela CYP3A4 e ocasionam aumentos significativos nas concentrações sanguíneas dos anti-histamínicos. O mecanismo dessa toxicidade envolve o bloqueio dos canais de potássio (I_{Kr}) HERG no coração, que contribuem para a repolarização do potencial de ação (ver Capítulo 14). O resultado consiste em prolongamento e mudança na forma do potencial de ação, que resultam em arritmias. Tanto a terfenadina quanto o astemizol foram retirados do mercado nos EUA, após o reconhecimento desses problemas. Nos países onde ainda estão disponíveis, a terfenadina e o astemizol devem ser considerados como fármacos contraindicados para pacientes em uso de cetoconazol, itraconazol ou macrolídeos, bem como para pacientes com doença hepática. O suco de pomelo (toranja, *grapefruit*) também inibe a CYP3A4, e foi constatado que produz uma elevação significativa dos níveis sanguíneos de terfenadina.

Para os H_1-antagonistas que causam sedação significativa, o uso concomitante de outros fármacos que provocam depressão no sistema nervoso central produz efeitos aditivos e está contraindicado para indivíduos que dirigem veículos ou que

---

* N. de R.T. O produto chamava-se Bendectin.

** N. de R.T. Também não são mais comercializados no Brasil.

operam máquinas. De forma semelhante, os efeitos bloqueadores autônomos dos anti-histamínicos mais antigos são aditivos com aqueles dos antimuscarínicos e agentes α-bloqueadores.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_2

O desenvolvimento de antagonistas dos receptores H_2 teve como base a observação de que os H_1-antagonistas não exerciam nenhum efeito sobre a secreção de ácido no estômago induzida pela histamina. A manipulação molecular da molécula de histamina resultou em fármacos que bloqueavam a secreção de ácido e não tinham nenhum efeito agonista ou antagonista H_1. À semelhança de outros receptores histamínicos, os receptores H_2 exibem atividade constitutiva, e alguns H_2-bloqueadores são agonistas inversos.

A alta prevalência de doença ulcerosa péptica despertou grande interesse no potencial terapêutico dos antagonistas dos receptores H_2 quando inicialmente descobertos. Embora esses agentes não sejam os mais eficazes disponíveis, a sua capacidade de reduzir a secreção gástrica de ácido com toxicidade muito baixa fez com que se tornassem extremamente populares como preparações de venda livre. Esses fármacos são discutidos com mais detalhes no Capítulo 62.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_3 E H_4

Embora, no momento atual, não se disponha de nenhum ligante seletivo de H_3 ou H_4 para uso clínico geral, existe um grande interesse no seu potencial terapêutico. Os ligantes seletivos dos receptores H_3 podem ser valiosos nos distúrbios do sono, na narcolepsia, na obesidade e em transtornos cognitivos e psiquiátricos. Foi constatado que o tiprolisante, um agonista inverso do receptor H_3, reduz os ciclos de sono em camundongos mutantes e em seres humanos com narcolepsia. Foi demonstrado um aumento da obesidade em camundongos nocaute para os receptores H_1 e H_3. Conforme assinalado no Capítulo 29, vários fármacos antipsicóticos mais recentes exibem uma afinidade significativa pelos receptores H_3.

Em virtude da homologia observada entre os receptores H_3 e H_4, muitos ligantes H_3 também possuem afinidade pelos receptores H_4. Os bloqueadores dos receptores H_4 têm um potencial em condições inflamatórias crônicas, como a asma, nas quais os eosinófilos e os mastócitos desempenham um papel proeminente. Não se dispõe de nenhum ligante seletivo para os receptores H_4 para uso em seres humanos; todavia, além dos agentes de pesquisa listados na Tabela 16-1, muitos bloqueadores seletivos dos receptores H_1 (p. ex, difenidramina, cetirizina, loratadina) exibem alguma afinidade por esse receptor. Vários estudos realizados sugeriram que os antagonistas dos receptores H_4 podem ser úteis no controle do prurido, asma, rinite alérgica e condições dolorosas.

■ SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)

Antes da identificação da 5-hidroxitriptamina (5-HT), sabia-se que, quando se deixa o sangue coagular, ocorre liberação de uma substância vasoconstritora (tônica) do coágulo para o soro. Essa substância foi denominada serotonina. Estudos independentes estabeleceram a existência de um estimulante do músculo liso na mucosa intestinal, denominado enteramina. A síntese da 5-hidroxitriptamina, em 1951, levou à identificação da serotonina e da enteramina como o mesmo metabólito do 5-hidroxitriptofano.

A serotonina é um importante neurotransmissor, um hormônio local no intestino, um componente do processo de coagulação das plaquetas, e acredita-se que desempenha um papel na enxaqueca e em várias outras condições clínicas, inclusive na síndrome carcinoide. Essa síndrome consiste na manifestação incomum do tumor carcinoide, uma neoplasia de células enterocromafins. Em pacientes cujo tumor não é cirurgicamente ressecável, a administração de um antagonista da serotonina pode constituir um tratamento útil.

FARMACOLOGIA BÁSICA DA SEROTONINA

Química e farmacocinética

À semelhança da histamina, a serotonina é amplamente distribuída na natureza, sendo encontrada em tecidos vegetais e animais, venenos e pelos urticantes. É sintetizada nos sistemas biológicos a partir do aminoácido L-triptofano por hidroxilação do anel indol, seguida de descarboxilação do aminoácido (Figura 16-2). A hidroxilação em C5 pela triptofano hidroxilase-1 constitui a etapa que limita a velocidade da reação, podendo ser bloqueada pela *p*-clorofenilalanina (PCPA; fenclonina) e pela *p*-cloroanfetamina. Esses agentes têm sido utilizados para reduzir a síntese de serotonina na síndrome carcinoide, porém são demasiado tóxicos para uso clínico geral.

Após a sua síntese, a amina livre é armazenada ou rapidamente inativada, em geral por oxidação catalisada pela monoaminoxidase (MAO). Na glândula pineal, a serotonina atua

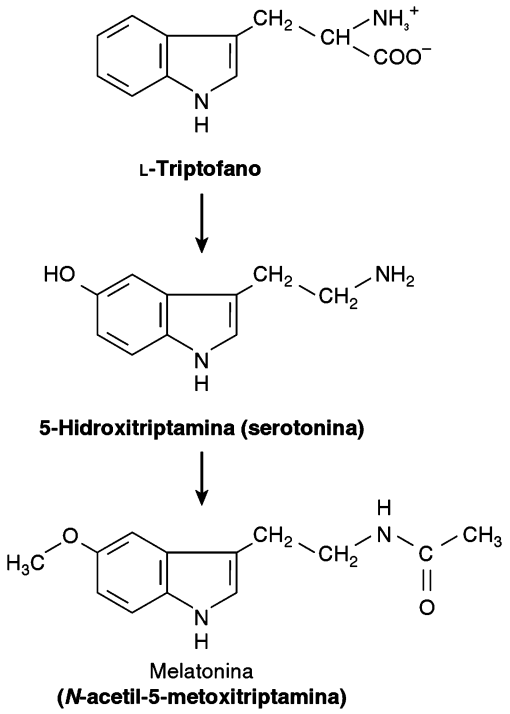


FIGURA 16-2 Síntese da serotonina e da melatonina a partir do L-triptofano.

como precursor da melatonina, um hormônio melanócito estimulante. Nos mamíferos (incluindo os seres humanos), mais de 90% da serotonina no organismo são encontrados em células enterocromafins do trato gastrintestinal. No sangue, a serotonina é encontrada nas plaquetas, capazes de concentrar a amina por meio de um mecanismo transportador ativo de serotonina (SERT), semelhante àquele encontrado na membrana das terminações nervosas serotoninérgicas. Uma vez transportada nas plaquetas ou nas terminações nervosas, a 5-HT é concentrada em vesículas por um transportador associado à vesícula (VAT), que é bloqueado pela **reserpina**. A serotonina também está presente nos núcleos da rafe do tronco encefálico, que contém corpos celulares de neurônios serotoninérgicos que sintetizam, armazenam e liberam a serotonina como transmissor. A reserpina pode causar depleção da serotonina armazenada, da mesma maneira que produz depleção das catecolaminas das vesículas nos nervos adrenérgicos e na medula suprarrenal (ver Capítulo 6).

Os neurônios serotoninérgicos cerebrais estão envolvidos em inúmeras funções difusas, como humor, sono, apetite e regulação da temperatura, bem como percepção da dor, regulação da pressão arterial e vômitos (ver Capítulo 21). A serotonina também parece estar envolvida em condições clínicas, como a depressão, a ansiedade e a enxaqueca. São também encontrados neurônios serotoninérgicos no sistema nervoso entérico do trato gastrintestinal e ao redor dos vasos sanguíneos. Nos roedores (mas não nos seres humanos), a serotonina é encontrada nos mastócitos.

A função da serotonina nas células enterocromafins ainda não está totalmente elucidada. Essas células sintetizam serotonina, armazenam a amina em um complexo com trifosfato de adenosina (ATP) e outras substâncias em grânulos e liberam a serotonina em resposta a estímulos mecânicos e neuronais. Essa serotonina interage de modo parácrino com vários receptores 5-HT diferentes no intestino. Parte da serotonina liberada difunde-se nos vasos sanguíneos, onde é captada e armazenada nas plaquetas.

A serotonina é metabolizada pela MAO, e o produto intermediário, o 5-hidroxindolacetaldeído, é posteriormente oxidado pela aldeído desidrogenase a ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA). Nos seres humanos que consomem uma dieta normal, a excreção de 5-HIAA fornece uma medida da síntese de serotonina. Por conseguinte, a excreção de 5-HIAA na urina de 24 horas pode ser usada como exame complementar para tumores que sintetizam quantidades excessivas de serotonina, em particular o tumor carcinoide. Alguns alimentos (p. ex., bananas) contêm grandes quantidades de serotonina ou seus precursores, de modo que a sua ingestão deve ser proibida durante os exames complementares.

Farmacodinâmica

A. Mecanismos de ação

A serotonina exerce muitas ações e, à semelhança da histamina, tem várias diferenças entre espécies, tornando difícil fazer generalizações. As ações da serotonina são mediadas por um número notavelmente grande de receptores na membrana celular. Os receptores de serotonina caracterizados até hoje estão listados na Tabela 16-3. Foram identificadas sete famílias de subtipos de receptores 5-HT (aqueles com algarismos subscritos 1 até 7), das quais seis envolvem receptores acoplados à proteína G do tipo habitual em serpentina 7-transmembrana* e um canal iônico regulado por ligante. Este último receptor (5-HT_3) é um membro da família nicotínica/$GABA_A$ de proteínas dos canais de Na^+/K^+.

B. Efeitos sobre os tecidos e sistemas orgânicos

1. Sistema nervoso — A serotonina é encontrada em diversas regiões do cérebro. Seu papel como neurotransmissor e sua relação com as ações de fármacos que atuam no sistema nervoso

* N. de R.T. Atravessa sete vezes a membrana.

TABELA 16-3 Subtipos de receptores de serotonina atualmente reconhecidos (ver também Capítulo 21)

Subtipo de receptor	Distribuição	Mecanismo pós-receptor	Agonistas parcialmente seletivos	Antagonistas parcialmente seletivos
5-HT_{1A}	Núcleo da rafe, hipocampo	G_i, ↓ AMPc	8-OH-DPAT,[1] repinotana	WAY100635[1]
5-HT_{1B}	Substância negra, globo pálido, gânglios basais	G_i, ↓ AMPc	Sumatriptana, L694247[1]	
5-HT_{1D}	Cérebro	G_i, ↓ AMPc	Sumatriptana, eletriptana	
5-HT_{1E}	Córtex, putâmen	G_i, ↓ AMPc		
5-HT_{1F}	Córtex, hipocampo	G_i, ↓ AMPc	LY3344864[1]	
5-HT_{1P}	Sistema nervoso entérico	G_o, PEPS lento	5-Hidroxindalpina	Renzaprida
5-HT_{2A}	Plaquetas, músculo liso, córtex cerebral	G_q, ↑ IP_3	α-Metil-5-HT, DOI[1]	Cetanserina
5-HT_{2B}	Fundo gástrico	G_q, ↑ IP_3	α-Metil-5-HT, DOI[1]	RS127445[1]
5-HT_{2C}	Plexo coróide, hipocampo, substância negra	G_q, ↑ IP_3	α-Metil-5-HT, DOI[1], lorcaserina	Mesulergina
5-HT_3	Área pós-trema, nervos sensitivos e entéricos	O receptor é um canal de íons Na^+/K^+	2-Metil-5-HT, *m*-clorofenilbiguanida	Granissetrona, ondansetrona, outros
5-HT_4	Neurônios do SNC e mioentéricos, músculo liso	G_s, ↑ AMPc	BIMU8,[1] renzaprida, metoclopramida	GR113808[1]
$5\text{-HT}_{5A,B}$	Cérebro	↓ AMPc		
$5\text{-HT}_{6,7}$	Cérebro	G_s, ↑ AMPc		Clozapina (5-HT_7)

[1] Agentes em fase de pesquisa; para os nomes químicos, ver Alexander SPH, Mathie A, Peters JA: Guide to receptors and channels (GRAC). Br J Pharmacol 2009;158 (Suppl 1):S12.

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; PEPS, potencial excitatório pós-sináptico; IP_3, trifosfato de nositol.

Farmacologia da melatonina

A melatonina é a *N*-acetil-5-metoxitriptamina (Figura 16-2), um simples produto metoxilado e *N*-acetilado da serotonina encontrado na glândula pineal. A melatonina é produzida e liberada principalmente à noite, e, há muito tempo, suspeita-se que desempenha um papel nos ciclos diurnos dos animais e no comportamento de sono-vigília dos seres humanos. Foram caracterizados receptores de melatonina no sistema nervoso central e em vários tecidos periféricos. No cérebro, os receptores de MT_1 e MT_2 são encontrados em membranas de neurônios no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, uma área associada — com base em experimentos com lesões — ao ritmo circadiano. MT_1 e MT_2 são acoplados à proteína G_i. O resultado da ligação do receptor consiste na inibição da adenililciclase. Um terceiro receptor, MT_3, é uma enzima; a ligação a esse sítio desempenha um papel fisiológico pouco definido, possivelmente relacionado com a pressão intraocular. A ativação do receptor MT_1 resulta em sonolência, enquanto o receptor MT_2 pode estar relacionado com a sincronização de luz-escuridão do relógio circadiano biológico. A melatonina também foi implicada no metabolismo energético e na obesidade, e a administração do agente reduz o peso corporal em certos modelos animais. Entretanto, seu papel nesses processos não está bem elucidado, e não há evidências de que a melatonina em si tenha qualquer valor no tratamento da obesidade em seres humanos. Outros estudos sugerem que a substância possui efeitos antiapoptóticos em modelos experimentais. As pesquisas recentes implicaram os receptores de melatonina em transtornos depressivos.

A **melatonina** é promovida comercialmente como sonífero pela indústria de suplementos alimentares (ver Capítulo 64). Existe uma extensa literatura que sustenta o seu uso para melhoria da dessincronose (*jet lag*). É administrada em doses orais de 0,5 a 5 mg, habitualmente no horário de dormir durante a viagem. A **ramelteona** é um agonista seletivo dos receptores MT_1 e MT_2, aprovado para o tratamento clínico da insônia. Esse fármaco não apresenta tendência a adicção (não é uma substância controlada) e parece ser bem mais eficaz do que a melatonina (porém menos eficaz do que os benzodiazepínicos) como hipnótico. A ramelteona é metabolizada por enzimas P450 e não deve ser administrada a indivíduos em uso de inibidores da CYP1A2. Apresenta meia-vida de 1 a 3 horas e tem um metabólito ativo com meia-vida de até 5 horas. A toxicidade da ramelteona ainda não está bem definida, porém foi constatada uma elevação dos níveis de prolactina em um estudo clínico. A **agomelatina**, um agonista MT_1 e MT_2 e antagonista do receptor $5\text{-}HT_{2C}$, foi recentemente aprovada na Europa para uso no transtorno depressivo maior.

central são discutidos nos Capítulos 21 e 30. A serotonina também é um precursor da melatonina na glândula pineal (Figura 16-2; ver Quadro: Farmacologia da melatonina). A **repinotana**, um agonista $5\text{-}HT_{1A}$ atualmente em fase de estudos clínicos, parece ter alguma ação antinociceptiva em doses mais altas, enquanto reverte a depressão respiratória induzida por opioides.

Os receptores de $5\text{-}HT_3$ no trato gastrintestinal e no centro do vômito do bulbo participam no reflexo do vômito (ver Capítulo 62). Mostram-se particularmente importantes nos vômitos causados por deflagradores químicos, como agentes quimioterápicos para o câncer. Os receptores $5\text{-}HT_{1P}$ e $5\text{-}HT_4$ também desempenham um importante papel na função do sistema nervoso entérico.

À semelhança da histamina, a serotonina é um potente estimulante das terminações nervosas sensitivas para dor e prurido, e responsável por alguns dos sintomas causados por picadas de insetos e contato com vegetais urticantes. Além disso, a serotonina é um poderoso ativador das terminações quimiossensíveis localizadas no leito vascular coronário. A ativação dos receptores de $5\text{-}HT_3$ nessas terminações nervosas vagais aferentes está associada ao **reflexo quimiorreceptor** (também conhecido como reflexo de Bezold-Jarisch). A resposta reflexa consiste em bradicardia acentuada e hipotensão, e o seu papel fisiológico permanece incerto. A bradicardia é mediada por descarga vagal ao coração e pode ser bloqueada pela atropina. A hipotensão resulta da diminuição do débito cardíaco em consequência da bradicardia. Vários outros fármacos podem ativar o reflexo quimiorreceptor, incluindo agonistas dos receptores colinérgicos nicotínicos e alguns glicosídeos cardíacos, como a ouabaína.

2. Sistema respiratório — A serotonina exerce um pequeno efeito estimulante direto sobre o músculo liso bronquiolar nos seres humanos normais, provavelmente por meio dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$. Além disso, parece facilitar a liberação de acetilcolina das terminações nervosas vagais brônquicas. Em pacientes com síndrome carcinoide, ocorrem episódios de broncoconstrição em resposta a níveis elevados da amina ou de peptídeos liberados do tumor. A serotonina também pode causar hiperventilação em consequência do reflexo quimiorreceptor ou da estimulação das terminações nervosas sensitivas brônquicas.

3. Sistema cardiovascular — A serotonina causa diretamente a contração do músculo liso vascular, sobretudo por meio dos receptores $5\text{-}HT_2$. Nos seres humanos, a serotonina é um poderoso vasoconstritor, exceto no músculo esquelético e no coração, onde dilata os vasos sanguíneos. Pelo menos parte dessa vasodilatação induzida pela 5-HT exige a presença de células endoteliais vasculares. Quando ocorre lesão do endotélio, os vasos coronários sofrem constrição pela 5-HT. Conforme assinalado anteriormente, a serotonina também pode provocar bradicardia reflexa por meio da ativação dos receptores $5\text{-}HT_3$ nas terminações nervosas quimiorreceptoras. Com frequência, observa-se uma resposta trifásica da pressão arterial após a injeção de serotonina em animais de laboratório. A princípio, verifica-se uma redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial causada pela resposta quimiorreceptora. Depois desse declínio, a pressão arterial aumenta em consequência da vasoconstrição. A terceira fase consiste novamente em uma redução da pressão arterial, atribuída à vasodilatação nos vasos que irrigam o músculo esquelético. Os vasos pulmonares e renais parecem bastante sensíveis à ação vasoconstritora da serotonina.

Estudos em camundongos nocaute sugerem que a 5-HT, por meio de sua ação sobre os receptores $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$ e $5\text{-}HT_4$, é necessária para o desenvolvimento cardíaco normal do feto. Por outro lado, a exposição crônica de adultos a

Síndrome serotoninérgica e síndromes semelhantes

O excesso de serotonina sináptica provoca uma síndrome grave e potencialmente fatal, diagnosticada com base em uma história de administração de fármaco serotoninérgico nas últimas semanas e nos achados físicos (Tabela 16-4). Compartilha algumas características com a síndrome neuroléptica maligna (SNM) e com a hipertermia maligna (HM), porém tanto a sua fisiopatologia quanto o seu tratamento são muito diferentes.

Conforme sugerido pelos fármacos que a precipitam, a síndrome serotoninérgica ocorre quando a superdosagem de um único fármaco ou o uso concomitante de vários fármacos resulta em atividade serotoninérgica excessiva no sistema nervoso central. É previsível e não idiossincrática, porém as formas mais leves podem facilmente ser diagnosticadas de modo incorreto. Em modelos de animais de laboratório, muitos dos sinais da síndrome podem ser revertidos pela administração de antagonistas 5-HT_2; entretanto, talvez estejam envolvidos outros receptores 5-HT. O dantroleno não tem nenhum valor, ao contrário do tratamento da HM.

A SNM é mais idiossincrática do que previsível e parece estar associada a uma hipersensibilidade aos efeitos indutores de parkinsonismo dos antipsicóticos D_2-bloqueadores em certos indivíduos. A HM está associada a um defeito genético no canal de cálcio RyR1 do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético, que permite a liberação descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático quando são administrados fármacos precipitantes (ver Capítulo 27).

agonistas 5-HT_{2B} está associada a valvopatia, e camundongos adultos que carecem do gene do receptor 5-HT_{2B} são protegidos da hipertrofia cardíaca. Os estudos preliminares sugerem que os antagonistas 5-HT_{2B} são capazes de impedir o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em modelos animais.

A serotonina também causa constrição das veias, e a venoconstrição com consequente aumento do enchimento capilar parece responsável pelo rubor observado após a administração de serotonina ou pela liberação de um tumor carcinoide. A serotonina exerce pequenos efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos diretos sobre o coração, que provavelmente não têm nenhum significado clínico. Entretanto, a elevação prolongada do nível sanguíneo de serotonina (que ocorre na síndrome carcinoide) está associada a alterações patológicas no endocárdio (fibroplasia subendocárdica), que podem resultar em disfunção valvar ou elétrica.

A serotonina provoca agregação das plaquetas sanguíneas ao ativar os receptores 5-HT_2. Essa resposta, em contraste com a agregação induzida durante a formação normal do coágulo, não é acompanhada da liberação da serotonina armazenada nas plaquetas. O papel fisiológico desse efeito ainda não foi esclarecido.

4. Trato gastrintestinal — A serotonina é um potente estimulante do músculo liso gastrintestinal, aumentando o tônus e facilitando a peristalse. Essa ação é causada pela ação direta da serotonina sobre os receptores de 5-HT_2 nos músculos lisos, além de uma ação estimulante sobre as células ganglionares localizadas no sistema nervoso entérico (ver Capítulo 6). Os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_7 também podem estar envolvidos nessa ação complexa. A ativação dos receptores 5-HT_4 no sistema nervoso entérico provoca aumento da liberação de acetilcolina e, portanto, medeia um efeito potencializador da motilidade ou "procinético" dos agonistas seletivos da serotonina, como a cisaprida. Esses agentes mostram-se úteis em vários distúrbios gastrintestinais (ver Capítulo 62). A produção excessiva de serotonina (e outras substâncias) no tumor carcinoide está associada à ocorrência de diarreia intensa. A serotonina exerce pouco efeito sobre as secreções gastrintestinais, e os efeitos são, em geral, inibitórios.

5. Músculo esquelético e olho — Existem receptores de 5-HT_2 nas membranas do músculo esquelético, porém o seu papel fisiológico não está elucidado. A **síndrome serotoninérgica** é uma condição associada a contrações do músculo esquelético, precipitada quando se administram IMAO com agonistas da serotonina, em particular antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs; ver Capítulo 30). Embora a hipertermia da síndrome serotoninérgica resulte da contração muscular excessiva, esta síndrome é provavelmente causada por um efeito dos fármacos sobre o sistema nervoso central (Tabela 16-4 e "Síndrome serotoninérgica e síndromes semelhantes").

Estudos de glaucoma em animais indicam que os agonistas 5-HT_{2A} reduzem a pressão intraocular. Essa ação pode ser bloqueada pela cetanserina e por antagonistas 5-HT_2 semelhantes.

TABELA 16-4 Características da síndrome serotoninérgica e de outras síndromes hipertérmicas

Síndrome	Fármacos precipitantes	Apresentação clínica	Terapia[1]
Síndrome serotoninérgica	ISRSs, antidepressivos de segunda geração, IMAO, linezolida, tramadol, meperidina, fentanila, ondansetrona, sumatriptana, MDMA, LSD, erva-de-são-joão, ginseng	Hipertensão, hiper-reflexia, tremor, clônus, hipertermia, sons intestinais hiperativos, diarreia, midríase, agitação, coma; início em horas	**Sedação (benzodiazepínicos), paralisia, intubação e ventilação;** considerar o bloqueio 5-HT_2 com ciproeptadina ou clorpromazina
Síndrome neuroléptica maligna	Antipsicóticos D_2-bloqueadores	Parkinsonismo agudo grave; hipertensão, hipertermia, sons intestinais normais ou reduzidos; início em 1-3 dias	**Difenidramina** (parenteral), resfriamento se a temperatura estiver muito alta, sedação com benzodiazepínicos
Hipertermia maligna	Anestésicos voláteis, succinilcolina	Hipertermia, rigidez muscular, hipertensão, taquicardia; início em minutos	**Dantroleno**, resfriamento

[1] Os fármacos precipitantes devem ser imediatamente interrompidos. A terapia de primeira linha está em **negrito**.

IMAO, inibidores da monoaminoxidase; MDMA, metilenodioxi metanfetamina (ecstasy); ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DA SEROTONINA

Agonistas da serotonina

A serotonina não tem nenhuma aplicação clínica como fármaco. Entretanto, diversos agonistas seletivos de subtipos de receptores demonstraram ser valiosas. A **buspirona**, um agonista 5-HT_{1A}, recebeu ampla atenção por sua utilidade como ansiolítico não benzodiazepínico efetivo (ver Capítulo 22). A **dexfenfluramina**, outro agonista 5-HT-seletivo, foi muito usada como supressor do apetite, porém foi retirada do mercado em virtude de sua toxicidade nas valvas cardíacas. A supressão do apetite parece estar associada à ação agonista nos receptores 5-HT_{2C} presentes no sistema nervoso central.

Agonistas 5-$HT_{1D/1B}$ e enxaqueca

Os agonistas 5-$HT_{1D/1B}$ (**triptanas,** p. ex., **sumatriptana**) são usados quase exclusivamente para o tratamento da enxaqueca. A enxaqueca, em sua forma "clássica", caracteriza-se por uma aura de duração variável, que pode consistir em náuseas, vômitos, escotomas visuais ou até mesmo hemianopsia e anormalidades da fala; a aura é seguida de cefaleia unilateral latejante intensa, de poucas horas a 1 a 2 dias de duração. A enxaqueca "comum" carece da fase de aura, porém a cefaleia é semelhante. Depois de um século de intensos estudos, a fisiopatologia da enxaqueca ainda está pouco elucidada e controversa. Embora o padrão de sintomas e a duração do pródromo e da cefaleia variem bastante entre pacientes, a intensidade da cefaleia na enxaqueca justifica uma terapia vigorosa na maioria dos casos.

A enxaqueca envolve a distribuição do nervo trigêmeo para as artérias intracranianas (e, possivelmente, extracranianas). Esses nervos liberam neurotransmissores peptídicos, em particular o **peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** (CGRP; ver Capítulo 17), um vasodilatador extremamente poderoso. A substância P e a neurocinina A também podem estar envolvidas. O extravasamento de plasma ou de proteínas plasmáticas no espaço perivascular parece constituir uma característica comum de modelos de enxaqueca em animais e é identificado em amostras de biópsia de pacientes com enxaqueca. Esse efeito provavelmente reflete a ação dos neuropeptídeos sobre os vasos. O estiramento mecânico provocado por esse edema perivascular pode constituir a causa imediata da ativação das terminações nervosas de dor na dura-máter. O início da cefaleia algumas vezes está associado ao aumento pronunciado na amplitude das pulsações da artéria temporal, e o alívio da dor pela administração de terapia efetiva algumas vezes é acompanhado de diminuição das pulsações arteriais.

O mecanismo de ação dos fármacos usados na enxaqueca não está bem elucidado, em parte porque inclui uma ampla variedade de grupos de fármacos e ações. Além das triptanas, incluem os alcaloides do esporão do centeio (*ergot*), analgésicos anti-inflamatórios não esteroides, bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos e ISRSs e vários agentes anticonvulsivantes. Além disso, alguns desses grupos farmacológicos são apenas efetivos para profilaxia, e não para o episódio agudo.

Foram propostas duas hipóteses principais para explicar as ações desses fármacos. Na primeira, as triptanas, os alcaloides do esporão do centeio e os antidepressivos podem ativar os receptores 5-$HT_{1D/1B}$ nas terminações pré-sinápticas do nervo trigêmeo, inibindo a liberação de peptídeos vasodilatadores, enquanto os agentes anticonvulsivantes podem suprimir a descarga excessiva

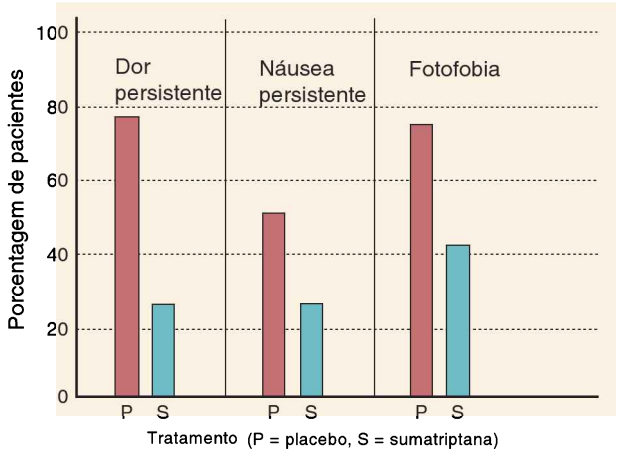
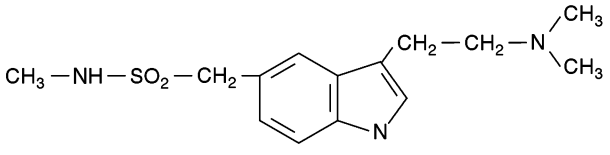


FIGURA 16-3 Efeitos da sumatriptana (734 pacientes) ou do placebo (370 pacientes) sobre os sintomas da enxaqueca aguda, 60 minutos após a injeção de 6 mg por via subcutânea. Todas as diferenças entre o placebo e a sumatriptana foram estatisticamente significativas. (Dados de Cady RK et al: Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. JAMA 1991;265:2831.)

dessas terminações nervosas. Na segunda hipótese, as ações vasoconstritoras dos agonistas 5-HT diretos (triptanas e alcaloides do esporão do centeio podem impedir a vasodilatação e o estiramento das terminações de dor. É possível que ambos os mecanismos contribuam no caso de alguns fármacos. A sumatriptana e seus congêneres constituem, no momento, a terapia de primeira linha para ataques agudos de enxaqueca na maioria dos pacientes (Figura 16-3). Entretanto, não devem ser usados em pacientes com risco de doença da artéria coronária. Os analgésicos anti-inflamatórios, como o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno, mostram-se úteis no controle da dor da enxaqueca. Raramente, os opioides parenterais são necessários nos casos refratários. Para pacientes com náuseas e vômitos intensos, a metoclopramida por via parenteral é útil.

O **propranolol**, a **amitriptilina** e alguns bloqueadores dos canais de cálcio demonstraram efetividade na profilaxia da enxaqueca em alguns pacientes. Esses fármacos não têm valor no tratamento da enxaqueca aguda. Foi também constatado que os anticonvulsivantes **ácido valproico** e **topiramato** (ver Capítulo 24) apresentam eficácia profilática em muitos pacientes com enxaqueca. Nos estudos clínicos realizados, foi relatado que a **flunarizina,** um bloqueador dos canais de cálcio usado na Europa, reduz efetivamente a gravidade da crise aguda e impede a ocorrência de recidiva. O **verapamil** parece ter eficácia modesta como profilaxia contra a enxaqueca.

A sumatriptana e outras triptanas são agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}; a semelhança da estrutura das triptanas com a do núcleo da 5-HT pode ser observada na estrutura mostrada adiante. Esses tipos de receptores são encontrados em vasos cerebrais e meníngeos e medeiam a vasoconstrição. São também encontrados em neurônios e provavelmente atuam como receptores inibitórios pré-sinápticos.



Sumatriptana

As eficácias de todas as triptanas agonistas 5-HT_1 na enxaqueca são iguais entre si e equivalentes ou superiores àquelas de outros tratamentos farmacológicos agudos, como alcaloides do esporão do centeio por vias parenteral, oral e retal. A farmacocinética das triptanas difere significativamente e é apresentada na Tabela 16-5. Os efeitos colaterais são, em sua maioria, leves e incluem alterações sensoriais (formigamento, calor, etc.), tontura, fraqueza muscular, dor cervical e, no caso da sumatriptana parenteral, reações no local da injeção. Ocorre desconforto torácico em 1 a 5% dos pacientes, e já foi relatada a ocorrência de dor torácica, provavelmente devido à capacidade desses fármacos de causar vasospasmo coronário. Por conseguinte, estão contraindicados para pacientes com doença da artéria coronária, bem como para aqueles que apresentam angina. Além disso, o efeito (em particular no caso de almotriptana, sumatriptana, rimatriptana e zolmitriptana, Tabela 16-5) com frequência dura menos do que a cefaleia. Em consequência, talvez sejam necessárias várias doses durante uma crise de enxaqueca prolongada, porém seus efeitos colaterais limitam a dose diária máxima segura. Além disso, esses fármacos são de alto custo. A naratriptana e a eletriptana estão contraindicadas para pacientes com comprometimento hepático ou renal grave ou com síndromes vasculares periféricas; a frovatriptana, para pacientes com doença vascular periférica, e a zolmitriptana, para pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. As triptanas de marca comercial são muito caras; por conseguinte, deve-se usar a sumatriptana genérica, sempre que possível.

Outros agonistas da serotonina de uso clínico

A **cisaprida**, um agonista 5-HT_4, era usada no tratamento do refluxo gastresofágico e distúrbios da motilidade. Em virtude de toxicidade, está disponível apenas para uso compassivo nos EUA. O **tegaserode**, um agonista parcial 5-HT_4, é usado no tratamento da síndrome do intestino irritável com constipação. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 62.

Os compostos como a **fluoxetina** e outros ISRSs, que modulam a transmissão serotoninérgica ao bloquearem a recaptação do transmissor, estão entre os fármacos mais prescritos no tratamento da depressão e transtornos semelhantes. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 30.

ANTAGONISTAS DA SEROTONINA

As ações da serotonina, como as da histamina, podem ser antagonizadas de diversas maneiras. Esse antagonismo é claramente desejável nos raros pacientes portadores de tumor carcinoide e também pode ser valioso em algumas outras condições.

Conforme assinalado anteriormente, a síntese de serotonina pode ser inibida pela *p*-clorfenilalanina e *p*-cloroanfetamina. Todavia, esses agentes são demasiado tóxicos para uso geral. O armazenamento da serotonina pode ser inibido pelo uso de reserpina, porém os efeitos simpaticolíticos desse fármaco (ver Capítulo 11) e os elevados níveis de serotonina circulante que resultam da liberação impedem o seu uso nos tumores carcinoides. Por conseguinte, o bloqueio dos receptores constitui a principal abordagem terapêutica para condições de excesso de serotonina.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Uma ampla variedade de fármacos com ações em outros receptores (p. ex. receptores α-adrenérgicos, receptores histamínicos H_1) também exerce efeitos bloqueadores dos receptores de serotonina. A **fenoxibenzamina** (ver Capítulo 10) apresenta uma ação bloqueadora de longa duração nos receptores 5-HT_2. Além disso, os alcaloides do esporão do centeio, discutidos na última parte deste capítulo, são agonistas parciais dos receptores de serotonina.

A **ciproeptadina** assemelha-se aos agentes anti-histamínicos fenotiazínicos na sua estrutura química e exerce potentes ações bloqueadoras dos receptores H_1, bem como bloqueadoras de 5-HT_2. As ações da ciproeptadina são previsíveis com base na sua afinidade pelos receptores histamínicos H_1 e receptores de 5-HT. Esse fármaco impede os efeitos de ambas as aminas sobre o músculo liso, mas não tem qualquer efeito sobre a secreção gástrica estimulada pela histamina. Possui também efeitos antimuscarínicos significativos e causa sedação.

As principais aplicações clínicas da ciproeptadina consistem no tratamento das manifestações do tumor carcinoide nos músculos lisos e na urticária induzida pelo frio. A dose habitual para adultos é de 12 a 16 mg/dia, em três ou quatro doses fracionadas. Tem algum valor na síndrome serotoninérgica; todavia, como está disponível apenas em comprimidos, a ciproeptadina deve ser triturada e administrada por sonda gástrica em pacientes inconscientes.

A **cetanserina** bloqueia os receptores 5-HT_2 no músculo liso e em outros tecidos e tem pouca ou nenhuma atividade antagonista nos outros receptores 5-HT ou H_1. Todavia, esse fármaco bloqueia bastante os receptores α_1-adrenérgicos vasculares. A cetanserina bloqueia os receptores 5-HT_2 presentes nas plaquetas e antagoniza a agregação plaquetária promovida pela serotonina. O mecanismo envolvido na ação hipotensora da

TABELA 16-5 Farmacocinética das triptanas

Fármaco	Via de administração	Tempo de início (h)	Dose única (mg)	Dose diária máxima (mg)	Meia-vida (h)
Almotriptana	Oral	2,6	6,25-12,5	25	3,3
Eletriptana	Oral	2	20-40	80	4
Frovatriptana	Oral	3	2,5	7,5	27
Naratriptana	Oral	2	1-2,5	5	5,5
Rizatriptana	Oral	1-2,5	5-10	30	2
Sumatriptana	Oral, nasal, subcutânea, retal	1,5 (0,2 para a via subcutânea)	25-100 (VO), 20 nasal, 6 subcutânea, 25 retal	200	2
Zolmitriptana	Oral, nasal	1,5-3	2,5-5	10	2,8

Envenenamento pelo esporão do centeio: não apenas uma doença antiga

Conforme assinalado, sabe-se que, na Antiguidade e durante toda a Idade Média, ocorreram epidemias de ergotismo ou envenenamento por cereais contaminados pelo esporão do centeio (*ergot*). É fácil imaginar o caos social que poderia surgir se ocorressem simultaneamente dores ardentes, gangrena, alucinações, convulsões e abortos em toda uma comunidade, em que todas as pessoas ou a maioria acreditavam em bruxaria, possessão demoníaca e imposição de castigos sobrenaturais aos seres humanos pelas suas maldades cometidas. Felizmente, essas crenças são raras hoje. Todavia, o ergotismo não desapareceu. Uma demonstração mais convincente do ergotismo ocorreu na pequena aldeia francesa de Pont-Saint-Esprit, em 1951. Foi descrita no *British Medical Journal*, em 1951 (Gabbai et al., 1951), e, posteriormente, em uma narrativa na forma de livro (Fuller, 1968). Várias centenas de indivíduos apresentaram sintomas de alucinações, convulsões e isquemia — e vários deles morreram — após comerem pão feito com farinha contaminada. Mais recentemente, ocorreram eventos semelhantes quando a pobreza, a fome ou a incompetência levaram ao consumo de cereais contaminados. A toxicidade do esporão do centeio causada por automedicação excessiva com preparações farmacêuticas que o utilizam continua sendo ocasionalmente relatada.

cetanserina provavelmente envolve mais o bloqueio dos receptores α_1-adrenérgicos do que o dos receptores 5-HT_2. A cetanserina está disponível na Europa para tratamento da hipertensão e das condições vasospásticas, porém não foi aprovada nos EUA. A **ritanserina**, outro antagonista 5-HT_2, tem pouca ou nenhuma ação α-bloqueadora. Há relato de que esse fármaco altera o tempo de sangramento e reduz a formação de tromboxano, presumivelmente ao alterar a função plaquetária.

A **ondansetrona** é o protótipo dos antagonistas 5-HT_3. Esse fármaco e seus análogos são muito importantes na prevenção das náuseas e dos vômitos associados à cirurgia e quimioterapia do câncer. Tais fármacos são discutidos no Capítulo 62.

Tendo em vista os diversos efeitos atribuídos à serotonina e considerando a natureza heterogênea dos receptores 5-HT, outros antagonistas seletivos da 5-HT poderão demonstrar utilidade clínica.

■ ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO (*ERGOT*)

Os alcaloides do esporão do centeio são produzidos por *Claviceps purpurea*, um fungo que infecta gramíneas e cereais — particularmente o centeio — em condições úmidas de crescimento ou de armazenamento. Esse fungo sintetiza histamina, acetilcolina, tiramina e outros produtos biologicamente ativos, além de diversos alcaloides singulares do esporão do centeio. Esses alcaloides afetam os receptores α-adrenérgicos, os receptores dopamínicos, os receptores de 5-HT e, talvez, outros tipos de receptores. Alcaloides semelhantes são produzidos por fungos que parasitam várias outras plantas semelhantes a gramíneas.

A ingestão acidental de alcaloides do esporão do centeio em cereais contaminados pode remontar a mais de 2.000 anos, em descrições de epidemias de envenenamento por esporão do centeio (**ergotismo**). Os efeitos mais drásticos do envenenamento consistem em demência com alucinações vivas; vasospasmo prolongado, que pode resultar em gangrena, e estimulação do músculo liso uterino, que, em caso de gravidez, pode levar ao aborto. Na Idade Média, o envenenamento pelo esporão do centeio foi denominado **fogo de Santo Antônio**, em homenagem ao santo cuja ajuda se procurava para aliviar a dor em queimação da isquemia vasospástica. Ocorreram epidemias identificadas até a modernidade (ver Quadro: Envenenamento pelo esporão do centeio: não apenas uma doença antiga), exigindo uma vigilância contínua de todos os cereais usados como alimento. O envenenamento de animais que pastam é comum em muitas regiões, visto que os fungos podem crescer nas pastagens.

Além dos efeitos assinalados anteriormente, os alcaloides do esporão do centeio produzem uma variedade de outros efeitos periféricos e no sistema nervoso central. A análise detalhada de sua estrutura e atividade e a realização de modificações semissintéticas apropriadas levaram ao desenvolvimento de grande número de fármacos de interesse experimental e clínico.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO

Química e farmacocinética

Podem ser identificadas duas grandes famílias de compostos que incorporam o núcleo tetracíclico **ergolina:** os alcaloides amínicos e os alcaloides peptídicos (Tabela 16-6). Em ambos os grupos, são encontradas substâncias de importância terapêutica e toxicológica.

Os alcaloides do esporão do centeio sofrem absorção variável a partir do trato gastrintestinal. A dose oral de ergotamina é cerca de 10 vezes maior do que a dose intramuscular, porém a velocidade de absorção e os níveis sanguíneos máximos após administração oral podem ser melhorados pela sua administração com cafeína (ver adiante). Os alcaloides amínicos também são absorvidos pelo reto e pela cavidade bucal, bem como após administração por inalação de aerossol. A absorção após injeção intramuscular é lenta, porém confiável. Os análogos semissintéticos, como a bromocriptina e a carbegolina, são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal.

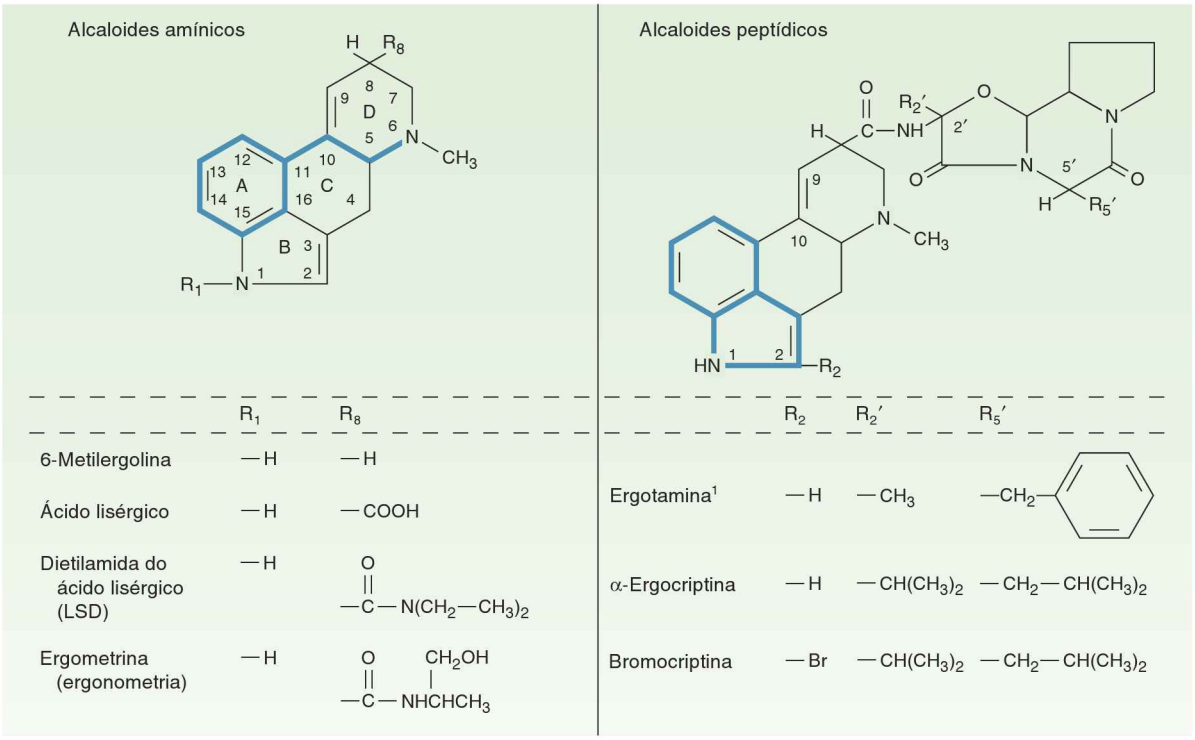
Os alcaloides do esporão do centeio são bastante metabolizados no corpo. Os principais metabólitos são hidroxilados no anel A, enquanto os alcaloides peptídicos também são modificados no seu componente peptídico.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os alcaloides do esporão do centeio atuam sobre vários tipos de receptores. Conforme realçado pelo contorno colorido na Tabela 16-6, os núcleos das catecolaminas (feniletilamina, *painel da esquerda*) e da 5-HT (indol, *painel da direita*) podem ser identificados no núcleo da ergolina. Seus efeitos incluem

TABELA 16-6 Principais derivados da ergolina (alcaloides do esporão do centeio)



[1]A di-hidroergotamina carece da dupla ligação entre os carbonos 9 e 10.

ações agonistas, agonistas parciais e antagonistas nos receptores α-adrenérgicos e nos receptores de serotonina (particularmente 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}; menos para 5-HT_2 e 5-HT_3), e ações agonistas ou agonistas parciais nos receptores dopamínicos do sistema nervoso central (Tabela 16-7). Além disso, alguns membros da família do esporão do centeio apresentam alta afinidade com receptores pré-sinápticos, enquanto outros são mais seletivos aos receptores pós-juncionais. Verifica-se um poderoso efeito estimulante sobre o útero, que parece mais estreitamente associado aos efeitos agonistas ou agonistas parciais nos receptores 5-HT_2. Variações estruturais aumentam a seletividade de determinados membros da família a tipos específicos de receptores.

B. Efeitos sobre sistemas de órgãos

1. Sistema nervoso central — Conforme indicado em descrições tradicionais do ergotismo, alguns dos alcaloides de ocorrência natural são poderosos alucinógenos. A dietilamida do ácido lisérgico (LSD; "ácido") é um composto sintético do esporão do centeio, que demonstra claramente essa ação. A droga tem sido usada em laboratório como potente *antagonista* dos receptores 5-HT_2 periféricos, porém as evidências sugerem que seus efeitos sobre o comportamento são mediados por efeitos *agonistas* nos receptores 5-HT_2 pré-juncionais ou pós-juncionais no sistema nervoso central. A despeito de extensas pesquisas, não foi descoberto nenhum valor clínico para os efeitos dramáticos do LSD no sistema nervoso central. O uso abusivo dessa droga passou por aumentos e declínios, porém ainda é disseminado. Trata-se dela no Capítulo 32.

Os receptores dopamínicos no sistema nervoso central desempenham importantes papéis no controle motor extrapiramidal e na regulação da liberação de prolactina pela hipófise. As ações do peptídeo ergolina, a **bromocriptina**, sobre o sistema extrapiramidal são discutidas no Capítulo 28. De todos os derivados do esporão do centeio atualmente disponíveis, a bromocriptina, a **carbegolina** e a **pergolida** são os que apresentam maior seletividade aos receptores dopamínicos da hipófise. Esses agentes suprimem diretamente a secreção de prolactina pelas células hipofisárias ao ativarem os receptores dopamínicos

TABELA 16-7 Efeitos dos alcaloides do esporão do centeio em diversos receptores[1]

Alcaloide do esporão do centeio	Receptor α-adrenérgico	Receptor dopamínico	Receptor de serotonina (5-HT_2)	Estimulação do músculo liso uterino
Bromocriptina	–	+++	–	0
Ergometrina	++	– (AP)	+++	+++
Ergotamina	– – (AP)	0	+ (AP)	+
Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)	0	+++	– – (++ no SNC)	+/0
Metisergida	+/0	+/0	– – – (AP)	

[1] Os efeitos agonistas estão indicados por +; os antagonistas, por –, e a ausência de efeito, por 0. A afinidade relativa pelo receptor está indicada pelo número de sinais + ou –. AP refere-se à agonista parcial (podem ser detectados efeitos tanto agonistas quanto antagonistas).

reguladores (ver Capítulo 37). Competem pela sua ligação a esses sítios com a própria dopamina e com outros agonistas da dopamina, como a apomorfina. Ligam-se com alta afinidade e dissociam-se lentamente.

2. Músculo liso vascular — A ação dos alcaloides do esporão do centeio sobre o músculo liso vascular depende da substância, da espécie e do vaso, de modo que poucas generalizações são possíveis. Nos seres humanos, a ergotamina e compostos semelhantes causam constrição da maioria dos vasos sanguíneos em concentrações nanomolares (Figura 16-4). O vasospasmo é prolongado. Essa resposta é parcialmente bloqueada pelos agentes α-bloqueadores convencionais. Entretanto, o efeito da ergotamina também está associada à uma "reversão da epinefrina" (ver Capítulo 10) e ao *bloqueio* da resposta a outros α-agonistas. Esse duplo efeito representa a ação agonista parcial da substância (Tabela 16-7). Como dissocia-se muito lentamente no receptor α, a ergotamina produz efeitos agonistas e antagonistas de duração muito longa nesse receptor. Exerce pouco ou nenhum efeito sobre os receptores β-adrenérgicos.

Embora grande parte da vasoconstrição produzida pelos alcaloides do esporão do centeio seja atribuída a efeitos agonistas parciais nos receptores α-adrenérgicos, parte dela resulta de efeitos nos receptores 5-HT. A ergotamina, a ergometrina e a metisergida exercem, todas elas, efeitos agonistas parciais nos receptores vasculares 5-HT_2. A princípio, acreditava-se que a ação antienxaquecosa notavelmente específica dos derivados do esporão do centeio estivesse relacionada com suas ações sobre os receptores vasculares de serotonina. Entretanto, as hipóteses atuais ressaltam uma ação sobre os receptores neuronais pré-juncionais de 5-HT.

Após superdosagem com ergotamina e agentes semelhantes, o vasospasmo é grave e prolongado (ver "Toxicidade"). Esse vasospasmo não é facilmente revertido pelos α-antagonistas, pelas antagonistas da serotonina ou por associações de ambos.

A ergotamina é típica dos alcaloides do esporão do centeio que apresentam um espectro de ação vasoconstritora potente. A hidrogenação dos alcaloides do esporão do centeio nas posições 9 e 10 (Tabela 16-6) produz derivados di-hidro, que exercem efeitos vasoconstritores e agonistas parciais da serotonina reduzidos e ações bloqueadoras seletivas dos receptores α aumentadas.

3. Músculo liso uterino — A ação estimulante dos alcaloides do esporão do centeio sobre o útero, assim como sobre o músculo liso vascular, parece combinar efeitos α-agonistas, agonistas da serotonina e outros. Além disso, a sensibilidade do útero aos efeitos estimulantes do esporão do centeio aumenta drasticamente durante a gravidez, talvez devido à dominância crescente dos receptores α_1 à medida que a gravidez progride. Em consequência, o útero a termo é mais sensível ao esporão do centeio do que no início da gravidez e muito mais sensível do que sem gravidez.

Em doses muito pequenas, as preparações do esporão do centeio podem provocar contração e relaxamento rítmicos do útero. Em concentrações mais altas, essas substâncias induzem contratura poderosa e prolongada. A ergometrina é mais seletiva do que outros alcaloides do esporão do centeio em relação ao útero e constitui o agente de escolha em aplicações obstétricas dos alcaloides do esporão do centeio, embora a oxitocina, o hormônio peptídico, seja preferido na maioria dos casos.

4. Outros órgãos musculares lisos — Na maioria dos pacientes, os alcaloides do esporão do centeio exercem pouco ou nenhum efeito significativo sobre o músculo liso bronquiolar ou urinário. Por outro lado, o trato gastrintestinal é muito sensível. Em alguns pacientes, até mesmo a administração de baixas doses pode provocar náuseas, vômitos e diarreia. O efeito é compatível com uma ação sobre o centro emético do sistema nervoso central e sobre os receptores de serotonina do trato gastrintestinal.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO

Usos clínicos

A despeito de seus efeitos tóxicos significativos, os alcaloides do esporão do centeio continuam sendo muito usados em pacientes com enxaqueca ou com disfunção hipofisária, porém apenas ocasionalmente na mulher pós-parto.

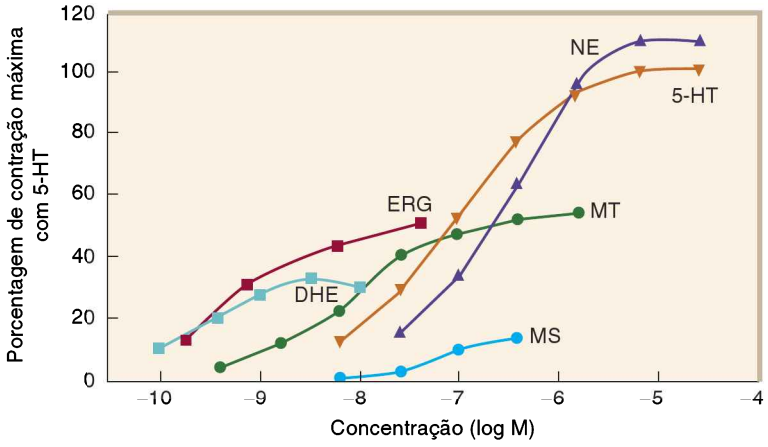


FIGURA 16-4 Efeitos dos derivados do esporão do centeio sobre a contração de segmentos isolados de tiras da artéria basilar humana removida na cirurgia. Todos os derivados do esporão do centeio são agonistas parciais e mais potentes do que os integrais, a norepinefrina e a serotonina. DHE, di-hidroergotamina; ERG, ergotamina; 5-HT, serotonina; MS, metisergida; MT, metilergometrina; NE, norepinefrina (noradrenalina). (Modificada e reproduzida com autorização de Müller-Schweinitzer E. In: *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*. Oleson J, Saxena PR [editors]. Raven Press, 1992.)

A. Enxaqueca

Os derivados do esporão do centeio são altamente específicos para a dor da enxaqueca e não são analgésicos para qualquer outra condição. Embora as triptanas discutidas sejam preferidas pela maioria dos médicos e pacientes, a terapia tradicional com ergotamina também pode ser efetiva quando administrada durante o pródromo de uma crise; entretanto, torna-se progressivamente menos efetiva se a sua administração for tardia. O tartarato de ergotamina está disponível para uso oral, sublingual, na forma de supositórios retais e por inalação. Com frequência, é associado com cafeína (100 mg de cafeína para cada 1 mg de tartarato de ergotamina) para facilitar a absorção do alcaloide do esporão do centeio.

A vasoconstrição induzida pela ergotamina é de longa duração e cumulativa quando o fármaco é tomado repetidamente, como em um episódio grave de enxaqueca. Por conseguinte, os pacientes devem ser bem informados de que não podem tomar mais de 6 mg da preparação oral a cada episódio, não devendo ultrapassar 10 mg por semana. Para as crises muito graves, o tartarato de ergotamina, na dose de 0,25 a 0,5 mg, pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Alguns médicos preferem a di-hidroergotamina, 0,5 a 1 mg por via intravenosa, para o tratamento da enxaqueca refratária. A di-hidroergotamina intranasal também pode ser efetiva. A metisergida, que era usada no passado para profilaxia contra enxaqueca, foi retirada do mercado em virtude de sua toxicidade; ver adiante.

B. Hiperprolactinemia

O aumento dos níveis séricos do hormônio da adenopófise, a prolactina, está associado a tumores secretores da glândula, bem como ao uso de antagonistas da dopamina de ação central, especialmente os antipsicóticos D_2-bloqueadores. Devido aos efeitos de retroalimentação negativa, a hiperprolactinemia está associada a amenorreia e infertilidade em mulheres, bem como a galactorreia em ambos os sexos. Raramente, o surto de prolactina que ocorre próximo ao término da gestação pode estar associado a insuficiência cardíaca; a cabergolina tem sido usada com sucesso no tratamento dessa condição cardíaca.

A bromocriptina é muito efetiva na redução dos níveis elevados de prolactina que ocorrem devido a tumores hipofisários e, em alguns casos, tem sido até mesmo associada à regressão do tumor. A dose habitual de bromocriptina é de 2,5 mg, duas ou três vezes ao dia. A cabergolina é semelhante, porém mais potente. A bromocriptina também tem sido utilizada na mesma dose para suprimir a lactação fisiológica. Entretanto, foi relatada a ocorrência de grave toxicidade cardiovascular pós-parto em associação a este último uso da bromocriptina ou da ergolida, de modo que tal aplicação é desencorajada (ver Capítulo 37).

C. Hemorragia pós-parto

O útero a termo é extremamente sensível à ação estimulante dos alcaloides do esporão do centeio, e até mesmo a administração de doses moderadas produz espasmo prolongado e potente do músculo, que difere muito do trabalho de parto natural. Por conseguinte, os derivados do esporão do centeio só devem ser usados para o controle do sangramento uterino pós-parto e nunca devem ser administrados antes do parto. A oxitocina é o agente preferido para o controle da hemorragia pós-parto; todavia, se esse agente peptídico não for efetivo, pode-se recorrer ao maleato de ergometrina, na dose de 0,2 mg por via intramuscular. Esse fármaco é habitualmente efetivo em 1 a 5 minutos e menos tóxico do que outros derivados do esporão do centeio. É administrado por ocasião do delivramento da placenta ou imediatamente depois, se houver sangramento significativo.

D. Diagnóstico da angina variante

A ergometrina administrada por via intravenosa produz vasoconstrição imediata durante a angiografia coronária para o diagnóstico de angina variante, na presença de segmentos reativos das artérias coronárias. Na Europa, a metilergometrina tem sido usada para esse propósito.

E. Insuficiência cerebral senil

A di-hidroergotoxina, uma mistura de di-hidro-α-ergocriptina e três alcaloides do esporão do centeio peptídicos di-hidrogenados semelhantes (mesilatos ergoloides), foi promovida, há muitos anos, para o alívio da senilidade e, mais recentemente, para o tratamento da demência de Alzheimer. Não há evidências de que esse fármaco tenha algum benefício significativo.

Toxicidade e contraindicações

Os efeitos tóxicos mais comuns dos derivados do esporão do centeio consistem em distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia, náuseas e vômitos. A ativação do centro do vômito no bulbo e dos receptores de serotonina gastrintestinais está envolvida. Como as crises de enxaqueca com frequência estão associadas a esses sintomas antes do início da terapia, os efeitos colaterais raramente constituem uma contraindicação para o uso do esporão do centeio.

O vasospasmo prolongado constitui um efeito tóxico mais perigoso — habitualmente associado a superdosagem — de fármacos como a ergotamina e a ergometrina. O sinal de estimulação do músculo liso vascular pode resultar em gangrena, exigindo amputação. Foi também relatada a ocorrência de infarto intestinal, que pode exigir ressecção. O vasospasmo vascular periférico causado pelo esporão do centeio é refratário à maioria dos vasodilatadores; todavia, a infusão de grandes doses de nitroprusseto ou de glicerina foi bem-sucedida em alguns casos.

A terapia crônica com metisergida estava associada à proliferação do tecido conectivo no espaço retroperitoneal, na cavidade pleural e no tecido endocárdico do coração. Essas alterações surgiam de modo insidioso no decorrer de vários meses e manifestavam-se na forma de hidronefrose (devido à obstrução dos ureteres) ou sopro cardíaco (devido à deformação das valvas cardíacas). Em alguns casos, a lesão valvar exigia substituição cirúrgica. Em consequência, esse fármaco foi retirado do mercado nos EUA. Uma alteração fibrótica semelhante resultou do uso crônico de agonistas da 5-HT promovidos no passado para a perda de peso (fenfluramina, dexfenfluramina).

Outros efeitos tóxicos dos alcaloides do esporão do centeio incluem sonolência e, no caso da metisergida, ocasional estimulação central e alucinações. De fato, a metisergida tem sido algumas vezes usada como substituto do LSD por membros da denominada cultura de drogas.

As contraindicações para o uso dos derivados do esporão do centeio consistem em doenças vasculares obstrutivas, particularmente doença da artéria coronária sintomática, e do colágeno.

Não há evidências de que o uso habitual da ergotamina no tratamento da enxaqueca seja perigoso durante a gravidez. Entretanto, a maioria dos médicos aconselha a restrição do uso desses fármacos em pacientes grávidas. O seu uso para provocar deliberadamente aborto está contraindicado, visto que as altas doses necessárias com frequência causam vasoconstrição perigosa.

RESUMO Fármacos com ações nos receptores de histamina e de serotonina; alcaloides do esporão do centeio (*ergot*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidade, interações
ANTI-HISTAMÍNICOS H_1				
De primeira geração:				
• Difenidramina	Antagonismo competitivo/ agonismo inverso dos receptores H_1	Reduz ou impede os efeitos da histamina sobre o músculo liso e sobre as células imunes • bloqueia também os receptores muscarínicos e receptores α-adrenérgicos • é altamente sedativa	Alergias imediatas por IgE, particularmente febre do feno, urticária • frequentemente usada como fármaco sedativo, antiemético e contra a cinetose	Oral e parenteral • duração de 4 a 6 horas • *Toxicidade:* Sedação quando usada no tratamento da febre do feno, sintomas de bloqueio muscarínico, hipotensão ortostática • *Interações:* Sedação aditiva com outros sedativos, incluindo álcool • alguma inibição da CYP2D6, pode prolongar a ação de alguns β-bloqueadores
De segunda geração:				
• Cetirizina	Antagonismo competitivo/ agonismo inverso nos receptores H_1	Reduz ou impede os efeitos da histamina sobre o músculo liso e sobre as células imunes	Alergias imediatas por IgE, particularmente febre do feno	Oral • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade:* Sedação e arritmias em caso de superdosagem • *Interações:* Mínimas
• *Outros H_1-bloqueadores de primeira geração: a clorfeniramina é um bloqueador H_1 menos sedativo, com menos efeitos autônomos*				
• *Outros H_1-bloqueadores de segunda geração: a loratadina, a desloratadina e a fexofenadina são muito semelhantes à cetirizina*				
ANTI-HISTAMÍNICOS H_2				
• Cimetidina (ver Capítulo 62)				
AGONISTAS DA SEROTONINA				
5-$HT_{1B/1D}$:				
• Sumatriptana	Agonista parcial nos receptores 5-$HT_{1B/1D}$	Os efeitos não estão totalmente elucidados • pode reduzir a liberação do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e o edema perivascular na circulação cerebral	Enxaqueca e cefaleia em salvas	Oral, nasal, parenteral • duração de 2 horas • *Toxicidade:* Parestesias, tontura, vasoconstrição coronária • *Interações:* Aditiva com outros vasoconstritores
• *Outras triptanas: semelhantes à sumatriptana, exceto pela farmacocinética (duração de ação de 2 a 6 h); de custo muito mais alto do que a sumatriptana genérica*				
5-HT_4:				
• Tegaserode (ver Capítulo 62)				
BLOQUEADORES DA SEROTONINA				
5-HT_2:				
• Cetanserina (não disponível nos EUA)	Bloqueio competitivo nos receptores 5-HT_2	Impede a vasoconstrição e o broncospasmo da síndrome carcinoide	Hipertensão • síndrome carcinoide associada a tumor carcinoide	Oral • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade:* Hipotensão
5-HT_3:				
• Ondansetrona (ver Capítulo 62)				
ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO				
Vasosseletivos:				
• Ergotamina	Efeitos de agonista parcial misto nos receptores 5-HT_2 e α-adrenérgicos	Provoca acentuada contração do músculo liso, porém bloqueia a vasoconstrição α-agonista	Enxaqueca e cefaleia em salvas	Oral, parenteral • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade:* Vasospasmo prolongado, causando angina, gangrena; espasmo uterino
Uterosseletivos:				
• Ergometrina	Efeitos de agonista parcial misto nos receptores 5-HT_2 e α-adrenérgicos	Iguais aos da ergotamina • alguma seletividade para o músculo liso uterino.	Sangramento pós-parto • cefaleia da enxaqueca	Oral, parenteral (metilergonometria) • duração 2 a 4 horas • *Toxicidade:* Igual à da ergotamina
Seletivos para o SNC:				
• Dietilamida do ácido lisérgico	Agonista 5-HT_2 e dopamínico no sistema nervoso central (SNC) • antagonista 5-HT_2 na periferia	Alucinações • psicotomimético	Nenhuma • acentuado uso abusivo	Oral • duração de várias horas • *Toxicidade:* Estado psicótico prolongado, *flashbacks*
• Bromocriptina, Pergolida: derivados do esporão do centeio usados na doença de Parkinson (ver Capítulo 28) e no prolactinoma (ver Capítulo 37)				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



ANTI-HISTAMÍNICOS (BLOQUEADORES H_1)*

Azelastina
Nasal: 137 mcg/inalação nasal por *spray*
Oftálmico: solução de 0,5 mg/mL

Bronfeniramina
Oral: comprimidos de liberação prolongada de 6, 12 mg; comprimidos mastigáveis de 12 mg; suspensão de 2, 8, 12 mg/5 mL

Buclizina
Oral: comprimidos de 50 mg

Carbinoxamina
Oral: comprimidos de 4 mg; cápsulas de liberação prolongada de 8, 10 mg; líquido de 1; 5; 3,6; 4 mg/5 mL

Cetirizina
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos mastigáveis de 5, 10 mg; xarope de 5 mg/5 mL

Cetotifeno
Oftálmico: solução a 0,025%

Ciclizina
Oral: comprimidos de 50 mg

Ciproeptadina
Oral: comprimidos de 4 mg; xarope de 2 mg/5 mL

Clemastina
Oral: comprimidos de 1,34; 2,68 mg; xarope de 0,67 mg/5 mL

Clorfeniramina
Oral: comprimidos mastigáveis de 2 mg; comprimidos de 4 mg; xarope de 2 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 8, 12, 16 mg; cápsulas de 8, 12 mg

Desloratadina
Oral: comprimidos de 5 mg; comprimidos de desintegração rápida de 2,5; 5 mg; xarope de 2,5 mg/5 mL

Difenidramina
Oral: comprimidos mastigáveis de 12,5; 25 mg; comprimidos, cápsulas de 25, 50 mg; comprimidos de desintegração oral de 12,5 mg; elixir e xarope de 12,5, 25 mg/5 mL
Parenteral: 50 mg/mL para injeção

Dimenidrinato†
Oral: comprimidos de 50 mg; comprimidos mastigáveis de 50 mg; líquido de 12,5/5 mL, 12,5 mg/4 mL, 15,62 mg/5 mL
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IM ou IV

Epinastina
Oftálmico: solução a 0,05%

Fenindamina
Oral: comprimidos de 25 mg

Fexofenadina
Oral: comprimidos de 30, 60, 180 mg; comprimidos de desintegração rápida de 30 mg; suspensão de 6 mg/mL

Hidroxizina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50 mg; cápsulas de 25, 50, 100 mg; xarope de 10 mg/5 mL; suspensão de 25 mg/5 mL
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção

Levocabastina
Oftálmico: solução de 0,05%

Levocetirizina
Oral: comprimidos de 5 mg

Loratadina
Oral: comprimidos de 10 mg; comprimidos mastigáveis de 5 mg; comprimidos de desintegração rápida de 10 mg; xarope de 1 mg/mL

Meclizina
Oral: comprimidos de 12,5; 25; 50 mg; cápsulas de 25 mg; comprimidos mastigáveis de 25 mg

Olopatadina
Oftálmico: solução de 0,1%

Prometazina
Oral: comprimidos de 12,5; 25; 50 mg; xarope de 6,25 mg/5 mL
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção
Retal: supositórios de 12,5; 25; 50 mg

Triprolidina
Oral: líquido de 1,25 mg/5 mL

BLOQUEADORES H_2

Ver Capítulo 62

AGONISTAS DA 5-HT

Almotriptana
Oral: comprimidos de 6,25; 12,5 mg

Eletriptana
Oral: comprimidos de 24,2; 48,5 mg (equivalente a 20, 40 mg de base)

Frovatriptana
Oral: comprimidos de 2,5 mg

Naratriptana
Oral: comprimidos de 1, 2,5 mg

Rizatriptana
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos de desintegração oral de 5, 10 mg

Sumatriptana
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg
Nasal: aparelhos de *spray* com dose unitária de 5, 20 mg
Parenteral: 4, 6 mg/0,5 mL em unidades para autoinjeção subcutânea

Zolmitriptana
Oral: comprimidos de 2,5; 5 mg; comprimidos de desintegração oral de 2,5 mg
Nasal: 5 mg

ANTAGONISTAS DA 5-HT

Ver Capítulo 62

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE MELATONINA

Ramelteona
Oral: comprimidos de 8 mg

ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO (*ERGOT*)

Di-hidroergotamina
Nasal: *spray* nasal de 4 mg/mL
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Ergometrina
Oral: comprimidos de 0,2 mg

Ergotamina em misturas
Oral: comprimidos de 1 mg de ergotamina/100 mg de cafeína
Retal: supositórios com 2 mg de ergotamina/100 mg de cafeína

Metilergometrina
Oral: comprimidos de 0,2 mg
Parenteral: 0,2 mg/mL para injeção

Tartarato de ergotamina
Sublingual: comprimidos sublinguais de 2 mg

* Vários outros anti-histamínicos estão disponíveis apenas em produtos de associação com fenilefrina, por exemplo.
† O dimenidrinato é o sal cloroteofilina da difenidramina.

REFERÊNCIAS

Alcaloides do esporão do centeio (ergot): farmacologia

Dierckx RA et al: Intraarterial sodium nitroprusside infusion in the treatment of severe ergotism. Clin Neuropharmacol 1986;9:542.

Dildy GA: Postpartum hemorrhage: New management options. Clin Obstet Gynecol 2002;45:330.

Mantegani S, Brambilla E, Varasi M: Ergoline derivatives: Receptor affinity and selectivity. Farmaco 1999;54:288.

Porter JK, Thompson FN Jr: Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. J Animal Sci 1992;70:1594.

Snow V et al: Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002;137:840

Alcaloides do esporão do centeio (ergot): histórico

Fuller JG: *The Day of St. Anthony's Fire.* Macmillan, 1968; Signet, 1969.

Gabbai Dr, Lisbonne Dr, Pourquier Dr: Ergot poisoning at Pont St. Esprit. Br Med J 1951;Sept 15:650.

Histamina

Arrang J-M, Morisset S, Gbahou F: Constitutive activity of the histamine H_3 receptor. Trends Pharmacol Sci 2007;28:350.

Barnes PJ: Histamine and serotonin. Pulm Pharmacol Ther 2001;14:329.

Bond RA, IJzerman AP: Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trend Pharmacol Sci 2006;27:92.

deShazo RD, Kemp SF: Pharmacotherapy of allergic rhinitis. www.UpToDate.com, 2010.

Gemkow MJ et al: The histamine H_3 receptor as a therapeutic drug target for CNS disorders. Drug Discov Today 2009;14:509.

Lieberman P: Anaphylaxis. Med Clin North Am 2006;90:77.

Lin J-S et al: An inverse agonist of the histamine H_3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin$^{-/-}$ mice and patients. Neurobiol Dis 2008;30:74.

Preuss H et al: Constitutive activity and ligand selectivity of human, guinea pig, rat, and canine histamine H_2 receptors. J Pharmacol Exp Therap 2007;321:983.

Smits RA, Leurs R, deEdech JP: Major advances in the development of histamine H_4 receptor ligands. Drug Discov Today 2009;14:745.

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ: The role of histamine H_1 and H_4 receptors in allergic inflammation: The search for new antihistamines. Nat Rev Drug Dis 2008;7:41.

Tokita S, Takahashi K, Kotani H: Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: Physiology and pharmacology of histamine H_3 receptor: Roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. J Pharmacol Sci 2006;101:12.

Serotonina

Bajwa ZH, Sabahat A: Acute treatment of migraine in adults. www.UpToDate.com, 2010.

Barrenetxe J, Delagrange P, Martinez JA: Physiologic and metabolic functions of melatonin. J Physiol Biochem 2004;60:61.

Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112.

Elangbam CS: Drug-induced valvulopathy: An update. Toxicol Path 2010; 38:837.

Frank C: Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician 2008;54:988.

Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM: Serotonin toxicity: A practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust 2007;187:361.

Loder E: Triptan therapy in migraine. N Engl J Med 2010;363:63.

Porvasnik SL et al: PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. J Pharmacol Exp Therap 2010; 334:364.

Prunet-Marcassus B et al: Melatonin reduces body weight gain in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity. Endocrinology 2003;144:5347.

Raymond JR et al: Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther 2001;92:179.

Sack RL: Jet lag. N Engl J Med 2010;362:440.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente demonstra sinais, sintomas e evolução típicos de urticária por alergia alimentar. A incapacidade do antihistamínico de controlar por completo os sinais e sintomas também é comum. Nessas circunstâncias, a medida mais efetiva consiste em acrescentar corticosteroides orais. Como a condição é autolimitada (pressupondo que o paciente não irá repetir a exposição ao alérgeno), um esquema em alta dose, utilizando a prednisona, com redução gradual da dose, é relativamente seguro e efetivo. Consiste em 50 a 100 mg de prednisona nos dias 1 e 2, 30 a 75 mg nos dias 3 e 4, 15 a 40 mg nos dias 5 e 6, 5 a 10 mg nos dias 7, 8 e 9 e, em seguida, interrupção total se não houver recidiva dos sintomas.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 17

Peptídeos vasoativos

Ian A. Reid, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Durante um exame de rotina, um homem de 45 anos de idade descobriu que está com pressão arterial elevada (165/100 mmHg). A pressão arterial manteve-se alta nas duas consultas de acompanhamento. O médico prescreveu inicialmente hidroclorotiazida, um diurético usado no tratamento da hipertensão. Embora tenha sido reduzida pelo fármaco, a pressão permaneceu em nível hipertenso (145/95 mmHg), e o paciente foi encaminhado a uma clínica universitária que trata hipertensão. A avaliação revela que esse paciente apresenta atividade elevada da renina plasmática e concentração aumentada de aldosterona. Por conseguinte, a hidroclorotiazida é substituída pelo enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina. O enalapril reduz a pressão arterial para níveis quase normotensos. Entretanto, depois de várias semanas de uso desse novo fármaco, o paciente retorna com queixa de tosse persistente. Além disso, são detectados alguns sinais de angioedema. Como o enalapril baixa a pressão arterial? Por que ele ocasionalmente provoca tosse e angioedema? Que outros fármacos poderiam ser usados para inibir a secreção de renina ou suprimir o sistema de renina-angiotensina e diminuir a pressão arterial sem causar os efeitos colaterais do enalapril?

Os peptídeos são utilizados pela maioria dos tecidos na comunicação entre células. Conforme assinalado nos Capítulos 6 e 21, os peptídeos desempenham importantes funções como transmissores nos sistemas nervosos central a autônomo. Vários peptídeos exercem efeitos diretos importantes sobre o músculo liso vascular e outros músculos lisos. Esses peptídeos incluem vasoconstritores (**angiotensina II**, **vasopressina**, **endotelinas**, **neuropeptídeo Y** e **urotensina**) e vasodilatadores (**bradicinina** e **cininas** relacionadas, **peptídeos natriuréticos**, **peptídeo intestinal vasoativo**, **substância P**, **neurotensina**, **peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** e **adrenomedulina**). Este capítulo trata das ações dos peptídeos sobre o músculo liso.

■ ANGIOTENSINA

BIOSSÍNTESE DA ANGIOTENSINA

A via de formação e do metabolismo da angiotensina II (ANG II) está resumida na Figura 17-1. As principais etapas consistem em clivagem enzimática da angiotensina I (ANG I) a partir do angiotensinogênio pela renina, conversão da ANG I em ANG II pela enzima conversora e degradação da ANG II por várias peptidases.

Renina

A renina é uma aspartil protease, uma enzima que catalisa especificamente a liberação hidrolítica do decapeptídeo ANG I do angiotensinogênio. É sintetizada na forma de pré-pró-molécula, a qual é processada a pró-renina, cujas ações ainda não estão bem elucidadas (ver adiante), e, em seguida, a renina ativa, uma glicoproteína constituída de 340 aminoácidos.

A renina na circulação origina-se nos rins. Existem enzimas com atividade semelhante à da renina em diversos tecidos extrarrenais, inclusive vasos sanguíneos, útero, glândulas salivares e córtex suprarrenal; entretanto, ainda não lhes foi estabelecida nenhuma função fisiológica. No rim, a renina é sintetizada e armazenada no aparelho justaglomerular do néfron. Células granulares especializadas, denominadas células justaglomerulares, constituem o local de síntese, armazenamento e liberação da renina. A mácula densa é um segmento especializado do néfron, estreitamente associada com os componentes vasculares do aparelho justaglomerular. Os componentes vascular e tubular do aparelho justaglomerular, inclusive as células justaglomerulares, são inervados por neurônios noradrenérgicos.

Controle da liberação da renina

A taxa de liberação da renina pelos rins constitui o principal determinante da atividade do sistema renina-angiotensina.

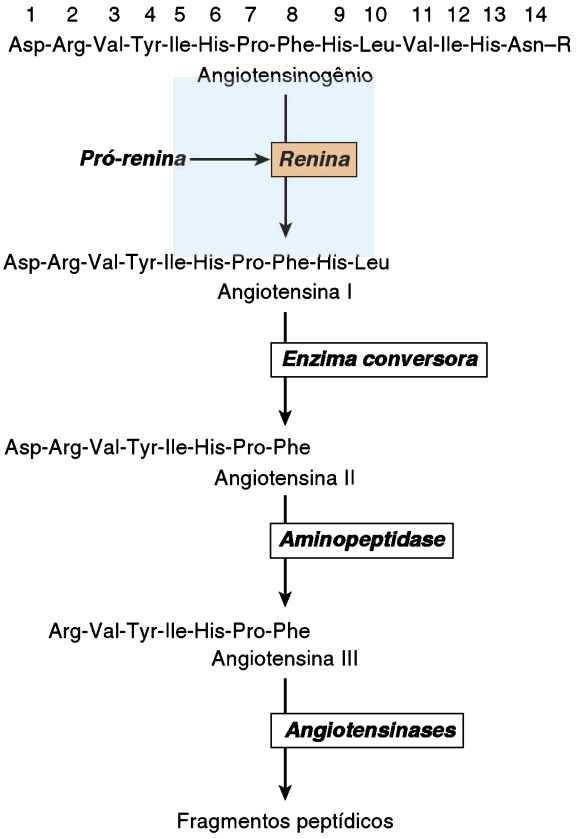


FIGURA 17-1 Química do sistema renina-angiotensina. A figura mostra a sequência de aminoácidos da extremidade aminoterminal do angiotensinogênio humano. R refere-se à parte restante da molécula proteica. Consultar o texto para as etapas adicionais da formação e do metabolismo dos peptídeos de angiotensina.

A renina ativa é liberada por exocitose, imediatamente após a estimulação do aparelho justaglomerular. A pró-renina é liberada de modo constitutivo, habitualmente em uma taxa maior do que a da renina ativa, explicando, assim, o fato de que a pró-renina pode representar 80 a 90% da renina total na circulação. A importância da pró-renina circulante é discutida no final dessa seção. A liberação da renina ativa é controlada por uma variedade de fatores, incluindo um receptor vascular renal, a mácula densa, o sistema nervoso simpático e a ANG II.

A. Mácula densa

A liberação de renina é controlada, em parte, pela mácula densa, uma estrutura que exibe estreita associação anatômica com a arteríola aferente. A etapa inicial envolve a detecção de alguma função da concentração de NaCl no aporte ao túbulo distal, possivelmente pelo cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$. Em seguida, a mácula densa sinaliza alterações da liberação de renina pelas células justaglomerulares, de modo que existe uma relação inversa entre o aporte ou a concentração de NaCl e a liberação de renina. Os candidatos potenciais à transmissão de sinais incluem a prostaglandina E_2 (PGE_2) e o óxido nítrico, que estimulam a liberação de renina, e a adenosina, que a inibe.

B. Barorreceptor renal

O barorreceptor renal medeia uma relação inversa entre a pressão da artéria renal e a liberação de renina. O mecanisno não está totalmente elucidado; entretanto, parece que as células justaglomerulares são sensíveis ao estiramento, e que o aumento do estiramento resulta em diminuição da liberação de renina. A diminuição pode resultar do influxo de cálcio que, de modo um tanto paradoxal, inibe a liberação de renina. Os fatores parácrinos PGE_2, óxido nítrico e adenosina também foram implicados no controle barorreceptor da liberação de renina.

C. Sistema nervoso simpático

A norepinefrina (noradrenalina) liberada dos nervos simpáticos renais estimula a liberação de renina indiretamente pela ativação α-adrenérgica dos mecanismos da mácula densa e do barorreceptor renal, e diretamente por uma ação sobre as células justaglomerulares. Nos seres humanos, o efeito direto é mediado pelos receptores β-adrenérgicos. Por meio desse mecanismo, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático pela hipotensão ou hipovolemia leva à ativação do sistema renina-angiotensina.

D. Angiotensina

A angiotensina II inibe a liberação de renina. Essa inibição decorre da elevação da pressão arterial, que atua por meio dos mecanismos do barorreceptor renal e da mácula densa, bem como de uma ação direta do peptídeo sobre as células justaglomerulares. A inibição direta é mediada pela concentração intracelular aumentada de Ca^{2+} e forma a base de um mecanismo de retroalimentação negativa de alça curta, que controla a liberação de renina. A interrupção dessa retroalimentação com fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina (ver adiante) leva à estimulação da liberação de renina.

E. Vias de sinalização intracelulares

A liberação de renina pelas células justaglomerulares é controlada pela inter-relação entre três mensageiros intracelulares: o AMPc, o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e a concentração citosólica livre de Ca^{2+} (Figura 17-2). O AMPc desempenha um importante papel; manobras que aumentam os níveis de AMPc, incluindo ativação da adenililciclase, inibição de AMPc fosfodiesterases e administração de análogos do AMPc, aumentam a liberação de renina. Elevações do Ca^{2+} podem resultar da maior entrada de Ca^{2+} extracelular ou da mobilização de Ca^{2+} das reservas intracelulares, enquanto elevações dos níveis de GMPc podem resultar da ativação da guanililciclase solúvel ou particulada. O Ca^{2+} e GMPc parecem alterar indiretamente a liberação de renina, sobretudo pela modificação dos níveis de AMPc.

F. Alteração farmacológica da liberação de renina

A liberação de renina é alterada por uma ampla variedade de agentes farmacológicos. A liberação de renina é estimulada por vasodilatadores (hidralazina, minoxidil, nitroprusseto), agonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α-adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase (p. ex., teofilina, milrinona, rolipram) e pela maioria dos diuréticos e anestésicos. Essa estimulação pode ser explicada pelos mecanismos de controle anteriormente descritos. Os fármacos que inibem a liberação de renina são discutidos adiante.

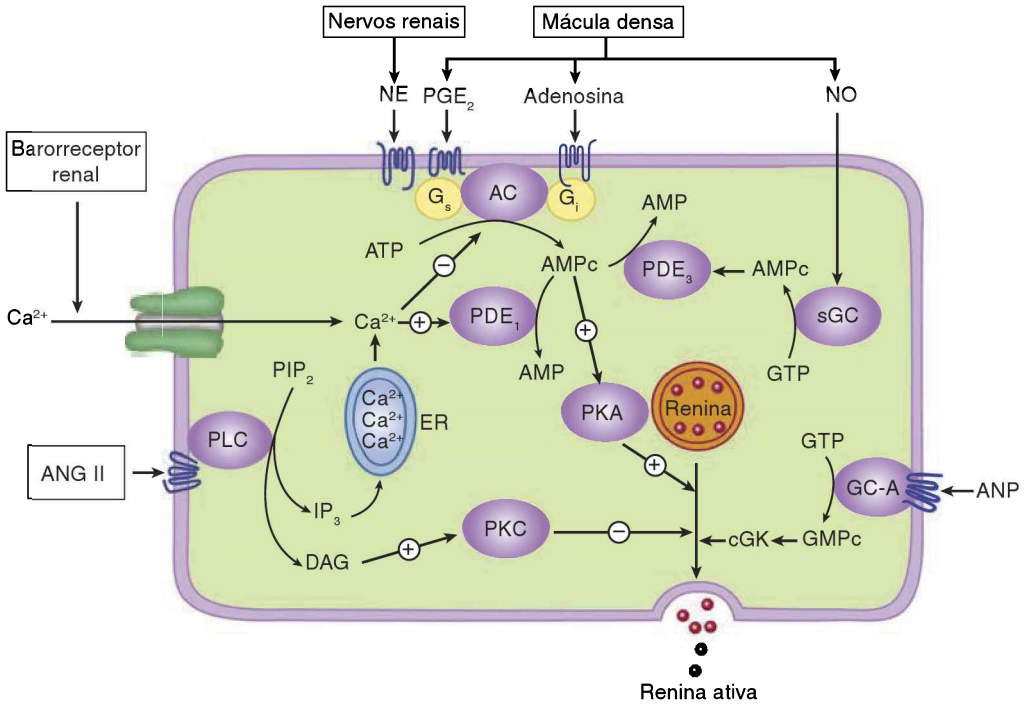


FIGURA 17-2 Principais estímulos fisiológicos para a liberação de renina e integração proposta com vias de sinalização na célula justaglomerular. AC, adenililciclase; ANG II, angiotensina II; ANP, peptídeo natriurético atrial; cGK, proteinocinase G; DAG, diacilglicerol; GC-A, guanililciclase particulada; RE, retículo endoplasmático; IP_3, trifosfato de inositol; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; PDE, fosfodiesterase; PKA, proteinocinase A; PLC, fosfolipase C; sGC, guanililciclase solúvel. (Redesenhada com autorização de Castrop H et al.: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.)

Muitos dos peptídeos citados neste capítulo também alteram a liberação de renina. A liberação é estimulada pela adrenomedulina, pela bradicinina e pelo peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e inibida pelo peptídeo natriurético atrial, pela endotelina, pela substância P e pela vasopressina.

Angiotensinogênio

O angiotensinogênio é o substrato proteico circulante a partir do qual a renina cliva a ANG I. É sintetizado no fígado. O angiotensinogênio humano é uma glicoproteína com peso molecular de aproximadamente 57.000. Os 14 aminoácidos da extremidade aminoterminal da molécula são apresentados na Figura 17-1. Nos seres humanos, a concentração de angiotensinogênio na circulação é inferior à K_m da reação renina-angiotensinogênio e, portanto, representa um importante determinante da taxa de formação de angiotensina.

A produção de angiotensinogênio é aumentada pelos corticosteroides, estrogênios, hormônios tireoidianos e ANG II. Está também elevada durante a gravidez e em mulheres que utilizam contraceptivos orais contendo estrogênio. Acredita-se que a concentração plasmática aumentada de angiotensinogênio contribui para a hipertensão nessas situações.

Angiotensina I

Apesar de conter as sequências peptídicas necessárias para todas as ações do sistema renina-angiotensina, a ANG I exibe pouca ou nenhuma atividade biológica. Com efeito, precisa ser convertida em ANG II pela enzima conversora (Figura 17-1). A ANG I também pode sofrer a ação de aminopeptidases plasmáticas ou teciduais para formar a [des-Asp^1] angiotensina I; esta última, por sua vez, é convertida em [des-Asp^1] angiotensina II (comumente conhecida como angiotensina III) pela enzima conversora.

Enzima conversora (ECA, peptidil dipeptidase, cininase II)

A enzima conversora é uma dipeptil carboxipeptidase com dois sítios ativos, que catalisa a clivagem de dipeptídeos a partir da extremidade carboxiterminal de certos peptídeos. Seus substratos mais importantes são a ANG I, que é convertida em ANG II, e a bradicinina, que é inativada (ver "Cininas", adiante). Além disso, essa enzima efetua a clivagem de encefalinas e da substância P, porém o significado fisiológico desses efeitos ainda não foi estabelecido. A ação da enzima conversora é impedida por um penúltimo resíduo prolil no substrato, de modo que não hidrolisa ANG II. A enzima conversora distribui-se amplamente pelo organismo. Na maioria dos tecidos, está localizada na superfície luminal das células endoteliais vasculares e, portanto, está em íntimo contato com a circulação.

Recentemente, foi detectada uma enzima homóloga da enzima conversora, designada como ECA2, que está altamente expressa nas células endoteliais vasculares dos rins, do coração e dos testículos. Diferentemente da enzima conversora, a ECA2 só apresenta um sítio ativo e atua como carboxipeptidase, e não como dipeptil carboxipeptidase. Remove um único aminoácido da extremidade C-terminal da ANG I, formando a ANG 1-9 (Figura 17-3), inativa, mas convertida em ANG 1-7 pela ECA. A ECA-2 também converte a ANG II em ANG 1-7. A ANG 17 possui atividade vasodilatadora, aparentemente mediada pelo receptor heterotrimérico órfão acoplado à

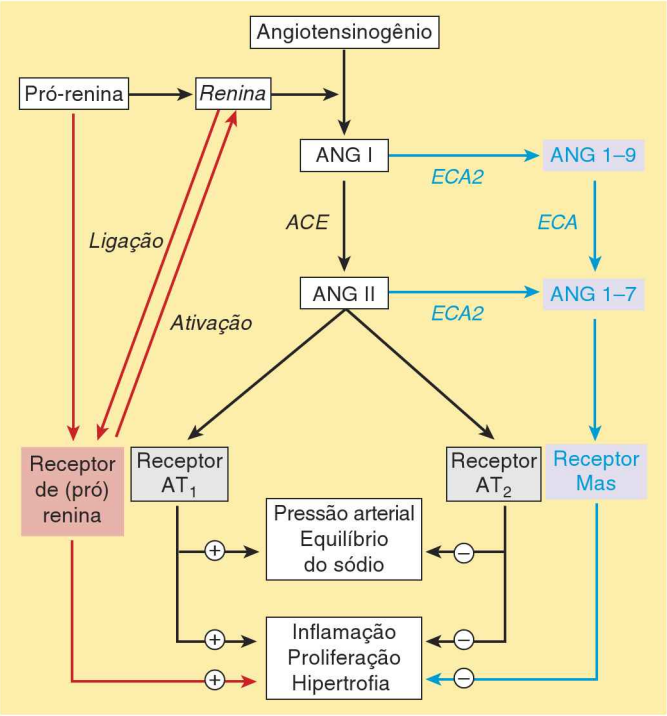


FIGURA 17-3 Sistema renina-angiotensina mostrando o sistema estabelecido (em preto) e vias recentemente descobertas que envolvem o receptor de (pró)renina (em vermelho) e ANG 1-7 (em azul). (Redesenhada com autorização de Castrop H et al.: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.)

proteína de ligação de nucleotídeo de guanina (receptor Mas). Essa vasodilatação pode ter como efeito a neutralização da atividade vasoconstritora da ANG II. A ECA2 também difere da enzima conversora por não hidrolisar a bradicinina e não ser inibida por inibidores da enzima conversora (ver adiante). Por conseguinte, a ECA2 assemelha-se mais a uma angiotensinase do que a uma enzima conversora.

Angiotensinase

A ANG II, cuja meia-vida plasmática é de 15 a 60 segundos, é removida com rapidez da circulação por uma variedade de peptidases, coletivamente designadas como angiotensinase. É metabolizada durante a sua passagem na maioria dos leitos vasculares (o pulmão consiste em uma notável exceção). Os metabólitos da ANG II são, em sua maioria, biologicamente inativos, porém o produto inicial da ação da aminopeptidase — [des-Asp^1]angiotensina II — conserva uma considerável atividade biológica.

AÇÕES DA ANGIOTENSINA II

A ANG II exerce ações importantes no músculo liso vascular, córtex suprarrenal, rins, coração e cérebro, por meio dos receptores descritos adiante. O sistema renina-angiotensina, por intermédio dessas ações, desempenha um papel-chave na regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e da pressão arterial. A atividade excessiva do sistema renina-angiotensina pode resultar em hipertensão e distúrbios da homeostasia hidreletrolítica.

Pressão arterial

A ANG II é um agente pressor muito potente — em uma base molar, é aproximadamente 40 vezes mais potente do que a norepinefrina. A resposta pressora à ANG II intravenosa é de início rápido (10 a 15 segundos) e persiste durante infusões prolongadas. Um grande componente da resposta pressora deve-se à contração direta do músculo liso vascular — sobretudo do arteriolar. Entretanto, além disso, a ANG II também pode aumentar a pressão arterial por meio de ações sobre o cérebro e sobre o sistema nervoso autônomo. A resposta pressora à ANG II é habitualmente acompanhada de pouca ou nenhuma bradicardia reflexa, visto que o peptídeo atua sobre o cérebro, reajustando o controle reflexo barorreceptor da frequência cardíaca em uma pressão mais alta.

A ANG II também interage com o sistema nervoso autônomo. Ela estimula os gânglios autônomos, aumenta a liberação de epinefrina (adrenalina) e de norepinefrina pela medula suprarrenal e, o mais importante, facilita a transmissão simpática por uma ação nas terminações nervosas adrenérgicas. Este efeito envolve tanto a liberação aumentada quanto a recaptação diminuída da norepinefrina. A ANG II também exerce uma ação inotrópica positiva direta menos importante sobre o coração.

Córtex suprarrenal e rins

A ANG II atua diretamente sobre a zona glomerular do córtex suprarrenal, estimulando a síntese e a liberação de aldosterona. Em concentrações mais altas, a ANG II também estimula a síntese de glicocorticoides. A ANG II atua sobre os rins, causando vasoconstrição renal, aumento da reabsorção tubular proximal de sódio e inibição da liberação de renina.

Sistema nervoso central

Além de seus efeitos centrais sobre a pressão arterial, a ANG II atua sobre o sistema nervoso central, estimulando a ingestão de líquido (efeito dipsogênico) e aumentando a secreção de vasopressina e de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). A importância fisiológica dos efeitos da ANG II sobre a ingestão de líquido e sobre a secreção de hormônios hipofisários permanece desconhecida.

Crescimento celular

A ANG II é mitogênica para as células musculares cardíacas e vasculares e pode contribuir para o desenvolvimento de hipertrofia cardiovascular. Além disso, exerce uma variedade de efeitos importantes sobre o endotélio vascular. Com efeito, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina foi implicada como um dos fatores mais significativos no desenvolvimento da doença vascular hipertensiva. Na atualidade, há consideráveis evidências de que os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores de ANG II (ver adiante) retardam ou impedem a ocorrência de alterações morfológicas (remodelagem) após infarto do miocárdio, o que levaria, de outro modo, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A estimulação do crescimento vascular e cardíaco pela ANG II é mediada por outras vias, provavelmente tirosinocinases receptoras e não receptoras, como a tirosinocinase Janus Jak2, e pela transcrição aumentada de genes específicos (ver Capítulo 2).

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA E MECANISMO DE AÇÃO

Os receptores de ANG II encontram-se amplamente distribuídos no corpo. À semelhança dos receptores de outros hormônios peptídicos, os receptores de ANG II estão acoplados à proteína G e localizados na membrana plasmática das células-alvo, possibilitando o rápido início das diversas ações da ANG II. Foram identificados dois subtipos distintos de receptores de ANG II, denominados **AT_1** e **AT_2**, com base na sua afinidade diferencial por antagonistas e na sua sensibilidade a agentes redutores de sulfidrila. Os receptores AT_1 exibem alta afinidade pelo inibidor losartano e baixa afinidade pelo PD 123177 (um antagonista não peptídico experimental), enquanto os receptores AT_2 apresentam alta afinidade pelo PD 123177 e baixa atividade pelo losartano. A ANG II e a saralasina (ver adiante) ligam-se igualmente a ambos os subtipos. A proporção relativa dos dois subtipos varia de um tecido para outro: os receptores AT_1 predominam no músculo liso vascular. As ações conhecidas da ANG II são mediadas, em sua maioria, pelo receptor AT_1, acoplado à proteína G_q. A ligação da ANG II aos receptores AT_1 no músculo liso vascular resulta em ativação da fosfolipase C e formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol (ver Capítulo 2). Esses eventos, que ocorrem em segundos, determinam a contração do músculo liso.

O receptor AT_2 possui uma estrutura e afinidade para a ANG II semelhantes às do receptor AT_1. Em contrapartida, a estimulação dos receptores AT_2 provoca vasodilatação, que pode servir para anular a vasoconstrição decorrente da estimulação dos receptores AT_1. A vasodilatação mediada pelos receptores AT_2 parece depender de óxido nítrico e pode envolver a via do receptor de bradicinina B_2-óxido nítrico-GMPc. Os receptores AT_2 são encontrados em alta densidade em todos os tecidos durante o desenvolvimento fetal, porém são bem menos abundantes no adulto, no qual são expressos em alta concentração apenas na medula suprarrenal, nos tecidos reprodutores, no endotélio vascular e em partes do cérebro. Os receptores AT_2 são suprarregulados em condições patológicas, inclusive insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. As funções do receptor AT_2 parecem incluir o desenvolvimento dos tecidos fetais, a inibição do crescimento e da proliferação, a diferenciação celular, a apoptose e a vasodilatação.

INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Tendo em vista a importância do sistema renina-angiotensina na doença cardiovascular, foram envidados consideráveis esforços para o desenvolvimento de fármacos capazes de inibi-lo. Na atualidade, dispõe-se de uma ampla variedade de agentes que bloqueiam a formação ou a ação da ANG II. Alguns desses fármacos bloqueiam a liberação de renina, porém a maioria inibe a conversão de ANG I em ANG II, bloqueia os receptores AT_1 de angiotensina ou inibe a ação enzimática da renina.

Fármacos que bloqueiam a liberação de renina

Diversos fármacos que interferem no sistema nervoso simpático inibem a liberação de renina. Entre os exemplos estão a clonidina e o propranolol. A clonidina inibe a liberação de renina ao produzir uma redução centralmente mediada da atividade nervosa simpática renal, podendo também exercer uma ação intrarrenal direta. O propranolol e outros agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos atuam ao bloquear os receptores β intrarrenais e extrarrenais envolvidos no controle neural da liberação de renina.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Hoje, utiliza-se bastante uma importante classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ativos por via oral, que são dirigidos contra o sítio ativo da ECA. O **captopril** e o **enalapril** são exemplos dos inúmeros inibidores potentes da ECA disponíveis. Esses fármacos diferem na sua estrutura e farmacocinética, porém são intercambiáveis no seu uso clínico. Os inibidores da ECA diminuem a resistência vascular sistêmica, sem aumentar a frequência cardíaca, e promovem a natriurese. Conforme descrito nos Capítulos 11 e 13, mostram-se efetivos no tratamento da hipertensão, diminuem a taxa de morbidade e de mortalidade na insuficiência cardíaca e na disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio, e retardam a progressão da nefropatia diabética.

Os inibidores da ECA não apenas bloqueiam a conversão da ANG I em ANG II, como também inibem a degradação de outras substâncias, inclusive bradicinina, substância P e encefalinas. A ação dos inibidores da ECA sobre a inibição do metabolismo da bradicinina contribui significativamente para a sua ação hipotensora (ver Figura 11-5) e parece responsável por alguns efeitos colaterais, inclusive tosse e angioedema. Esses fármacos estão contraindicados durante a gravidez, visto que causam lesão renal do feto.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina

Dispõe-se de antagonistas peptídicos potentes da ação da ANG II para uso em pesquisa. O mais conhecido desses agentes é o agonista parcial, a saralasina. A saralasina baixa a pressão arterial em pacientes hipertensos, mas pode induzir respostas pressoras, particularmente quando os níveis circulantes de ANG II estão baixos. Como deve ser administrada por via intravenosa, a saralasina só é usada para investigação da hipertensão dependente de renina e outros estados de hiperreninemia.

Os bloqueadores dos receptores de ANG II (BRA) *não* peptídicos têm interesse muito maior. O **losartano**, o **valsartano**, o **eprosartano**, o **irbesartano**, o **candesartano**, o **olmesartano** e o **telmisartano** são antagonistas competitivos potentes e específicos dos receptores AT_1 da angiotensina, ativos por via oral. A eficácia desses fármacos na hipertensão assemelha-se à dos inibidores da ECA, porém estão associados a uma menor incidência de tosse. À semelhança dos inibidores da ECA, os BRA retardam a progressão da nefropatia diabética, e foi relatado que o valsartano diminui a incidência de diabetes em pacientes com comprometimento da tolerância à glicose. Os antagonistas também são efetivos no tratamento da insuficiência cardíaca e proporcionam uma alternativa útil quando os inibidores da ECA não são bem tolerados. Em geral, os BRA são bem tolerados, porém não devem ser administrados a pacientes com doença renal não diabética ou durante a gravidez.

A síndrome de Marfan é um distúrbio do tecido conectivo associado a doença aórtica e outras anormalidades envolvendo um aumento na sinalização do fator transformador de crescimento (TGF)-β. Como a ANG II aumenta os níveis de TGF-β, foi deduzido que o bloqueio do sistema renina-angiotensina poderia ser benéfico na síndrome de Marfan. Foram obtidos resultados iniciais promissores com o losartano, e existem estudos clínicos em andamento.

Os BRAs atualmente disponíveis são seletivos para o receptor AT_1. Como o tratamento prolongado com esses fármacos provoca a inibição da liberação de renina e aumenta os níveis circulantes de ANG II, pode ocorrer aumento da estimulação dos receptores AT_2. Esse aspecto é significativo, tendo em vista as evidências de que a ativação do receptor AT_2 provoca vasodilatação e outros efeitos benéficos. Dispõe-se de antagonistas dos receptores AT_2, como o PD 123177, para pesquisa, porém esses agentes não têm nenhuma aplicação clínica no momento. Entretanto, um *agonista* AT_2-seletivo, o composto 21, reduz a pressão arterial em animais hipertensos e pode ser benéfico no tratamento da hipertensão humana. Os benefícios clínicos dos BRAs assemelham-se aos dos inibidores da ECA, porém ainda não está bem definido se um grupo de fármacos tem vantagens significativas em relação ao outro. A terapia de combinação com um inibidor da ECA e um BRA apresenta várias vantagens potenciais e está sendo atualmente investigada.

Inibidores da renina

A clivagem do angiotensinogênio pela renina (Figuras 17-1 e 17-3) é uma etapa limitadora de velocidade na formação da ANG II e, portanto, representa um alvo lógico para a inibição do sistema renina-angiotensina. Dispõe-se de fármacos que inibem a renina há muitos anos; todavia, esses agentes têm sido limitados por sua baixa potência, pouca biodisponibilidade e curta duração de ação. Entretanto, recentemente, foi desenvolvida uma nova classe de inibidores não peptídicos, de baixo peso molecular e ativos por via oral.

O **alisquireno** é o mais avançado desses fármacos e o primeiro a ser aprovado para o tratamento da hipertensão. Nos indivíduos saudáveis, o alisquireno produz uma redução dependente da dose na atividade da renina plasmática e nas concentrações de ANG I, ANG II e aldosterona. Em pacientes com hipertensão, muitos dos quais apresentam níveis elevados de renina plasmática, o alisquireno suprime a atividade da renina plasmática e produz reduções da pressão arterial relacionadas com a dose, que se assemelham àquelas obtidas com inibidores da ECA e BRA. A segurança e a tolerabilidade do alisquireno parecem comparáveis com os antagonistas da angiotensina e com o placebo. O alisquireno está contraindicado na gravidez.

A inibição do sistema renina-angiotensina com inibidores da ECA ou BRA pode ser incompleta, visto que os fármacos interrompem a ação de retroalimentação negativa da ANG II sobre a liberação de renina e, portanto, aumentam a atividade da renina plasmática. Outros agentes anti-hipertensivos, notavelmente a hidroclorotiazida e outros diuréticos, também aumentam a atividade da renina plasmática. O alisquireno não apenas diminui a atividade da renina plasmática em condições basais nos indivíduos hipertensos, como também elimina a elevação produzida por inibidores da ECA, BRA e diuréticos, razão pela qual produz maior efeito anti-hipertensivo. Por conseguinte, a inibição da renina demonstrou ser uma importante abordagem recente ao tratamento da hipertensão.

Receptores de pró-renina

Durante muitos anos, a pró-renina foi considerada um precursor inativo da renina, sem função própria. Por conseguinte, a observação assinalada anteriormente, na seção sobre renina, de que a pró-renina circula em níveis elevados foi surpreendente. Entretanto, descoberta recente identificou um receptor que se liga preferencialmente à pró-renina. Como esse receptor liga-se também à renina ativa, foi designado como receptor de (pró)renina.

O receptor é uma proteína de 350 aminoácidos, com um único domínio transmembrana. Quando se liga ao receptor de (pró)renina, a pró-renina sofre uma mudança de conformação e torna-se totalmente ativa. A atividade catalítica da renina ativa também aumenta quando ela se liga ao receptor. A pró-renina e a renina ativadas interagem com o angiotensinogênio circulante, formando angiotensina (Figura 17-3). Entretanto, a ligação da pró-renina ao receptor também ativa vias de sinalização intracelulares, que diferem conforme o tipo celular. Assim, por exemplo, nas células musculares lisas mesangiais e vasculares, a ligação da pró-renina ativa MAP cinases e a expressão de moléculas pró-fibróticas. Por conseguinte, níveis elevados de pró-renina (como os que ocorrem, por exemplo, no diabetes melito) poderiam produzir uma variedade de efeitos colaterais por meio de vias tanto dependentes quanto independentes de angiotensina. As pesquisas recentes indicam que o receptor de (pró)renina está funcionalmente ligado à próton-ATPase (ATP6ap2) vacuolar e é necessário para as vias de sinalização Wnt envolvidas (independentemente da renina) na biologia das células-tronco, embriologia e câncer.

Um peptídeo sintético, denominado peptídeo da região do cabo (HRP, *handle region peptide*), que consiste na sequência de aminoácidos que corresponde à região do "cabo" do pró-segmento da pró-renina, foi sintetizado e demonstrou inibir competitivamente a ligação da pró-renina ao receptor de (pró) renina. O HRP tem efeitos benéficos nos rins de ratos diabéticos, e existe considerável interesse no desenvolvimento de antagonistas não competitivos do receptor de (pró)renina.

Esse novo receptor poderia ser importante na doença cardiovascular e em outras doenças; todavia, no momento atual, o seu papel na patologia humana ainda não está esclarecido.

■ CININAS

BIOSSÍNTESE DAS CININAS

As cininas são potentes peptídeos vasodilatadores, formadas enzimaticamente pela ação de enzimas conhecidas como calicreínas ou cininogenases, que atuam sobre substratos proteicos, denominados cininogênios. O sistema calicreína-cinina exibe várias características em comum com o sistema renina-angiotensina.

Calicreínas

As calicreínas são encontradas no plasma e em vários órgãos e tecidos, como os rins, o pâncreas, o intestino, as glândulas sudoríparas e as glândulas salivares. A pré-calicreína plasmática pode ser ativada a calicreína pela tripsina, pelo fator de Hageman e, possivelmente, pela própria calicreína. Em geral, as propriedades bioquímicas das calicreínas teciduais diferem daquelas das calicreínas plasmáticas. As calicreínas podem converter a pró-renina em renina ativa, porém a importância fisiológica dessa ação ainda não foi estabelecida.

Cininogênios

Os cininogênios — os precursores das cininas e substratos das calicreínas — são encontrados no plasma, na linfa e no líquido intersticial. Dois cininogênios estão presentes no plasma: uma forma de baixo peso molecular (o cininogênio de BPM) e uma forma de alto peso molecular (o cininogênio de APM). Cerca de 15 a 20% do cininogênio plasmático total encontram-se na forma de APM. Acredita-se que o cininogênio de BPM atravessa as paredes capilares e atua como substrato das calicreínas teciduais, enquanto o cininogênio de APM fica restrito à corrente sanguínea e atua como substrato da calicreína plasmática.

FORMAÇÃO DAS CININAS NO PLASMA E NOS TECIDOS

A via de formação e metabolismo das cininas é mostrada na Figura 17-4. Foram identificadas três cininas nos mamíferos: a **bradicinina**, a **lisilbradicinina** (também conhecida como **calidina**) e a **metionil-lisilbradicinina**. Cada uma delas contém bradicinina em sua estrutura.

Cada cinina é formada a partir de um cininogênio pela ação de uma enzima diferente. A bradicinina é liberada pela calicreína plasmática; a lisilbradicinina, pela calicreína tecidual; e a metionil-lisilbradicinina, pela pepsina e por enzimas semelhantes à pepsina. Todas as três cininas foram encontradas no plasma e na urina. A bradicinina é a cinina predominante no plasma, enquanto a lisilbradicinina é a principal forma na urina.

EFEITOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS DAS CININAS

Efeitos sobre o sistema cardiovascular

As cininas produzem dilatação arteriolar pronunciada em vários leitos vasculares, inclusive coração, músculo esquelético, rins, fígado e intestino. Nesse aspecto, as cininas são aproximadamente 10 vezes mais potentes do que a histamina em uma base molar. A vasodilatação pode resultar de um efeito inibitório direto das cininas sobre o músculo liso arteriolar ou ser mediada pela liberação de óxido nítrico ou de prostaglandinas vasodilatadoras, como PGE_2 e PGI_2. Por outro lado, a contração constitui o efeito predominante das cininas sobre as veias; nesse caso também, o efeito pode resultar da estimulação direta do músculo liso venoso, ou da liberação de prostaglandinas venoconstritoras, como a $PGF_{2\alpha}$. As cininas também produzem contração da maioria do músculo liso visceral.

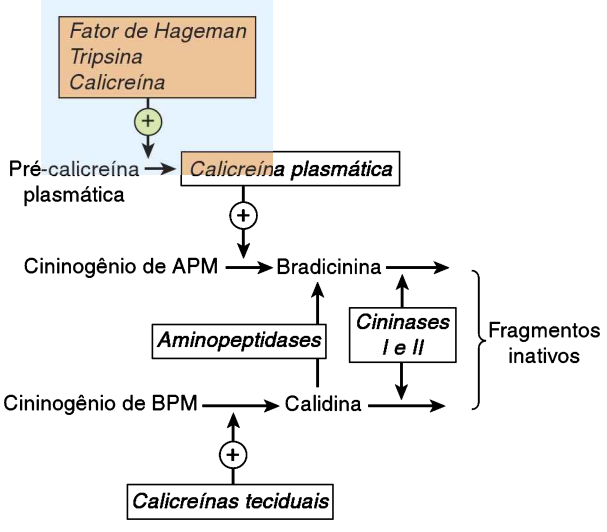


FIGURA 17-4 Sistema calicreína-cinina. A cininase II é idêntica à ECA (peptidil dipeptidase).

Quando injetadas por via intravenosa, as cininas produzem uma queda rápida, porém breve, da pressão arterial, em virtude de sua ação vasodilatadora arteriolar. As infusões intravenosas do peptídeo não conseguem produzir uma redução sustentada da pressão arterial; a hipotensão prolongada só pode ser produzida com aumento progressivo na taxa de infusão. A rápida reversibilidade da resposta hipotensora às cininas, deve-se sobretudo a aumentos reflexos da frequência cardíaca, da contratilidade do miocárdio e do débito cardíaco. Em algumas espécies, a bradicinina produz uma alteração bifásica da pressão arterial — uma resposta hipotensora inicial, seguida de elevação acima do nível de pré-injeção. A elevação da pressão arterial pode ser provocada pela ativação reflexa do sistema nervoso simpático; todavia, em algumas condições, a bradicinina libera diretamente catecolaminas da medula suprarrenal e estimula os gânglios simpáticos. A bradicinina também aumenta a pressão arterial quando injetada no sistema nervoso central; entretanto, o significado fisiológico desse efeito ainda não está esclarecido, visto ser pouco provável que as cininas atravessem a barreira hematoencefálica. (Entretanto, observa-se que a bradicinina pode aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica a algumas outras substâncias.) As cininas não exercem nenhum efeito consistente sobre as terminações nervosas simpáticas ou parassimpáticas.

A dilatação arteriolar produzida pelas cininas provoca elevação da pressão e aumento do fluxo no leito capilar, favorecendo, assim, a saída de líquido do sangue para os tecidos. Esse efeito pode ser facilitado pelo aumento da permeabilidade capilar, em consequência da contração das células endoteliais e do alargamento das junções intercelulares, bem como pela elevação da pressão venosa secundária à constrição das veias. Em consequência dessas alterações, a água e os solutos passam do sangue para o líquido extracelular, o fluxo linfático aumenta, e, consequentemente, pode haver formação de edema.

O papel que as cininas endógenas desempenham na regulação da pressão arterial ainda não está esclarecido. As cininas não parecem participar do controle da pressão arterial em condições de repouso, mas podem contribuir para a hipotensão pós-exercício.

Efeitos sobre as glândulas endócrinas e exócrinas

Conforme assinalado, as pré-calicreínas e as calicreínas são encontradas em diversas glândulas, inclusive no pâncreas, nos rins, no intestino, nas glândulas salivares e nas sudoríparas, podendo ser liberadas nos líquidos secretores de tais glândulas. A função das enzimas nesses tecidos permanece desconhecida. Em virtude de seus efeitos tão pronunciados sobre o músculo liso, as cininas podem modular o tônus dos ductos salivares e pancreáticos, ajudar a regular a motilidade gastrintestinal e atuar como moduladores locais do fluxo sanguíneo. As cininas também influenciam o transporte transepitelial de água, eletrólitos, glicose

e aminoácidos, podendo regular o transporte dessas substâncias no trato gastrintestinal e nos rins. Por fim, as calicreínas podem contribuir para a ativação fisiológica de vários pró-hormônios, incluindo a pró-insulina e a pró-renina.

Papel na inflamação e na dor

Sabe-se, há muito tempo, que a bradicinina produz os quatro sintomas clássicos da inflamação: vermelhidão, calor local, edema e dor. As cininas são rapidamente produzidas após lesão tecidual e desempenham um papel essencial no desenvolvimento e na manutenção desses processos inflamatórios.

As cininas são potentes substâncias produtoras de dor quando aplicadas à base de uma vesícula ou injetadas por via intradérmica. Provocam dor ao estimularem os aferentes nociceptivos na pele e nas vísceras.

Outros efeitos

Há evidências de que a bradicinina pode desempenhar um papel protetor e benéfico em determinadas doenças cardiovasculares e na lesão cerebral induzida por acidente vascular encefálico isquêmico. Por outro lado, foi implicada no câncer e em algumas doenças do sistema nervoso central.

RECEPTORES E MECANISMOS DE AÇÃO DAS CININAS

As ações biológicas das cininas são mediadas por receptores específicos, localizados nas membranas dos tecidos-alvo. Foram definidos dois tipos de receptores de cininas, denominados B_1 e B_2, com base nos graus de potências agonistas; ambos são receptores acoplados à proteína G. (O B refere-se à bradicinina, e não ao receptor β-adrenérgico.) A bradicinina é a que apresenta maior afinidade na maioria dos sistemas de receptores β_2, seguida da lys-bradicinina e, por fim, da met-lys-bradicinina. Uma exceção é representada pelo receptor β_2, que medeia a contração do músculo liso venoso; esse receptor parece exibir maior sensibilidade à lys-bradicinina. Evidências recentes sugerem a existência de dois subtipos de receptor β_2, que foram denominados β_{2A} e β_{2B}.

Os receptores β_1 parecem ter uma distribuição muito limitada nos tecidos de mamíferos e desempenham poucos papéis funcionais conhecidos. Estudos com camundongos nocaute, que carecem de receptores β_1 funcionais, sugerem que esses receptores participam na resposta inflamatória e também podem ser importantes nos efeitos das cininas de longa duração, como a síntese de colágeno e a multiplicação celular. Por outro lado, os receptores β_2 exibem uma ampla distribuição, que é compatível com os inúmeros efeitos biológicos mediados por esse tipo de receptor. A ligação de agonistas aos receptores β_2 desencadeia múltiplos eventos de transdução de sinais, inclusive mobilização do cálcio, transporte de cloreto, formação de óxido nítrico e ativação da fosfolipase C, fosfolipase A_2 e adenililciclase.

METABOLISMO DAS CININAS

As cininas são metabolizadas rapidamente (meia-vida < 15 segundos) por exopeptidases ou endopeptidases inespecíficas, comumente designadas como cininases. Duas cininases plasmáticas foram bem caracterizadas. A cininase I, aparentemente sintetizada no fígado, é uma carboxipeptidase que libera o resíduo de arginina carboxiterminal. A cininase II é encontrada no plasma e nas células endoteliais vasculares por todo o corpo. É idêntica à ECA (peptidil dipeptidase), já abordada. A cininase II inativa as cininas por meio da clivagem do dipeptídeo carboxiterminal, fenilalanil-arginina. À semelhança da ANG I, a bradicinina é quase totalmente hidrolisada durante uma única passagem pelo leito vascular pulmonar.

FÁRMACOS QUE AFETAM O SISTEMA CALICREÍNA-CININA

Dispõe-se de fármacos que modificam a atividade do sistema calicreína-cinina, embora nenhum deles tenha ampla aplicação clínica. Foram envidados esforços consideráveis para o desenvolvimento de antagonistas dos receptores de cininas, visto que esses fármacos exibem considerável potencial terapêutico como agentes anti-inflamatórios e antinociceptivos. Dispõe-se de antagonistas competitivos dos receptores β_1 e β_2 para uso em pesquisa. Entre os exemplos de antagonistas dos receptores β_1 estão os peptídeos [Leu_8-des-Arg_9]bradicinina e Lys[Leu_8-des-Arg_9]bradicinina. Os primeiros antagonistas dos receptores β_2 descobertos também são derivados peptídicos da bradicinina. Esses antagonistas de primeira geração foram muito utilizados em estudos de farmacologia dos receptores de cininas em animais. Todavia, a sua meia-vida é curta, e esses agentes são quase inativos no receptor β_2 humano.

O **icatibanto** é um antagonista dos receptores β_2 de segunda geração. Trata-se de um decapeptídeo, com afinidade pelos receptores β_2 semelhante à da bradicinina. É rapidamente absorvido após administração subcutânea. Constatou-se que o icatibanto é efetivo no tratamento do angioedema hereditário, um distúrbio autossômico dominante caracterizado por episódios recorrentes de angioedema mediado por bradicinina das vias respiratórias, trato gastrintestinal, membros e genitália. Além disso, pode ser útil em outras condições, inclusive angioedema induzido por fármacos, doença das vias respiratórias, lesão térmica, ascite e pancreatite.

Recentemente, foi desenvolvida uma terceira geração de antagonistas dos receptores β_2; entre os exemplos estão o FR 173657, FR 172357 e NPC 18884. Esses antagonistas bloqueiam os receptores β_2 tanto em animais quanto em seres humanos e são ativos por via oral. Foi relatado que inibem a broncoconstrição induzida por bradicinina em cobaias, a inflamação induzida por carragenina em ratos e a nocicepção induzida por capsaicina em camundongos. Esses antagonistas são promissores para o tratamento da dor inflamatória nos seres humanos.

O SSR240612 é um novo antagonista potente e seletivo dos receptores β_1, ativo por via oral, nos seres humanos e em várias espécies de animais. Exibe atividades analgésicas e anti-inflamatórias em camundongos e ratos e, no momento, está em fase de desenvolvimento pré-clínico para o tratamento da dor inflamatória e neurogênica.

A síntese de cininas pode ser inibida com a **aprotinina**, um inibidor da calicreína. A síntese de cininas também pode ser bloqueada com a **ecalantida**, um inibidor da calicreína plasmática recombinante recém-desenvolvido que, à semelhança do icatibanto, um antagonista do receptor β_2, é efetiva no tratamento do angioedema hereditário. As ações das cininas mediadas pela formação de prostaglandinas podem ser bloqueadas inespecificamente por inibidores da síntese de prostaglandinas, como o

ácido acetilsalicílico. Por outro lado, as ações das cininas podem ser potencializadas com inibidores da ECA, que bloqueiam a degradação dos peptídeos. De fato, conforme assinalado, a inibição do metabolismo da bradicinina por inibidores da ECA contribui significativamente para a sua ação anti-hipertensiva.

Agonistas β_2-seletivos estão em fase de estudo e demonstraram ser efetivos em alguns estudos com animais de doença cardiovascular humana. Esses fármacos têm potencial no tratamento da hipertensão, hipertrofia do miocárdio e outras doenças.

■ VASOPRESSINA

A vasopressina (**arginina vasopressina, AVP; hormônio antidiurético, ADH**) desempenha um importante papel no controle a longo prazo da pressão arterial, por meio de sua ação sobre os rins, aumentando a reabsorção de água. Este e outros aspectos da fisiologia da AVP são discutidos nos Capítulos 15 e 37 e, portanto, não serão revistos aqui.

A AVP também desempenha um importante papel na regulação a curto prazo da pressão arterial, por meio de sua ação vasoconstritora. A AVP aumenta a resistência periférica total quando infundida em doses inferiores àquelas necessárias à produção de uma concentração máxima da urina. Normalmente, essas doses não aumentam a pressão arterial, visto que a atividade vasopressora do peptídeo é tamponada por uma redução reflexa do débito cardíaco. Quando a influência desse reflexo é removida, como, por exemplo, no choque, ocorre acentuado aumento da sensibilidade pressora à AVP. Essa sensibilidade pressora à AVP também está aumentada em pacientes com hipotensão ortostática idiopática. A AVP em doses mais altas aumenta a pressão arterial, mesmo quando os reflexos barorreceptores estão intactos.

RECEPTORES E ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA

Foram identificados três subtipos de receptores de AVP; todos estão acoplados à proteína G. Os **receptores V_{1a}** medeiam a ação vasoconstritora da AVP; os **receptores V_{1b}** medeiam a liberação de ACTH pelos corticotropos da hipófise, e os **receptores V_2** medeiam a ação antidiurética. Os efeitos V_{1a} são mediados pela ativação da fosfolipase C pela proteína G_q, formação de trifosfato de inositol e aumento da concentração intracelular de cálcio. Os efeitos V_2 são mediados pela ativação da adenililciclase pela G_s.

Foram sintetizados análogos da AVP seletivos quanto à sua atividade vasoconstritora ou antidiurética. O agonista vasoconstritor V_1 mais específico sintetizado até agora é a [Phe^2, Ile^3, Orn^8]vasotocina. Os análogos antidiuréticos V_2-seletivos incluem a 1-desamino[D-Arg^8]arginina vasopressina (dDAVP) e a 1-desamino[Val^4,D-Arg^8]arginina vasopressina (dVDAVP).

A AVP demonstrou ser benéfica no tratamento de estados de choque vasodilatadores, pelo menos em parte devido à sua atividade agonista V_{1a}. A **terlipressina** (triglicil-lisina vasopressina), um análogo sintético da vasopressina, que é convertida em lisina vasopressina no corpo, também é efetiva. Pode ter vantagens sobre a AVP, visto que é mais seletiva para os receptores V_1 e apresenta meia-vida mais longa.

Dispõe-se também de antagonistas da ação vasoconstritora da AVP. O antagonista peptídico d(CH2)$_5$[Tyr(Me)^{2}AVP também exerce atividade antiocitócica, porém não antagoniza a ação antidiurética da AVP. Um antagonista relacionado, d(CH2)$_5$[Tyr(Me)^2,Dab^5]AVP, carece de antagonismo da oxitocina, porém exibe menos atividade anti-V_1. Recentemente, foram descobertos antagonistas não peptídicos do receptor V_{1a}, ativos por via oral; entre os exemplos estão a **relcovaptana** e o **SRX251**.

Os antagonistas V_{1a} têm sido particularmente úteis na descoberta de um importante papel que a AVP desempenha na regulação da pressão arterial, em situações como desidratação e hemorragia. Esses antagonistas têm potencial como agentes terapêuticos no tratamento de doenças e condições tão diversificadas, como doença de Raynaud, hipertensão, insuficiência cardíaca, edema cerebral, cinetose, câncer, trabalho de parto prematuro e redução da agressividade e distúrbios relacionados ao estresse. Até o momento, os estudos têm focalizado, em sua maior parte, a insuficiência cardíaca; foram obtidos resultados promissores com antagonistas V_2, como a **tolvaptana**, que, entretanto, está aprovada apenas para uso na hiponatremia. Os antagonistas V_{1a} também apresentam potencial, e a **conivaptana** (YM087), um fármaco com atividade antagonista V_{1a} e V_2, também foi aprovada para o tratamento da hiponatremia (ver Capítulo 15).

■ PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Síntese e estrutura

Os átrios e outros tecidos de mamíferos contêm uma família de peptídeos com propriedades natriuréticas, diuréticas, vasorrelaxantes e outras. A família compreende o peptídeo natriurético atrial (ANP, *atrial natriuretic peptide*), o peptídeo natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) e o peptídeo natriurético

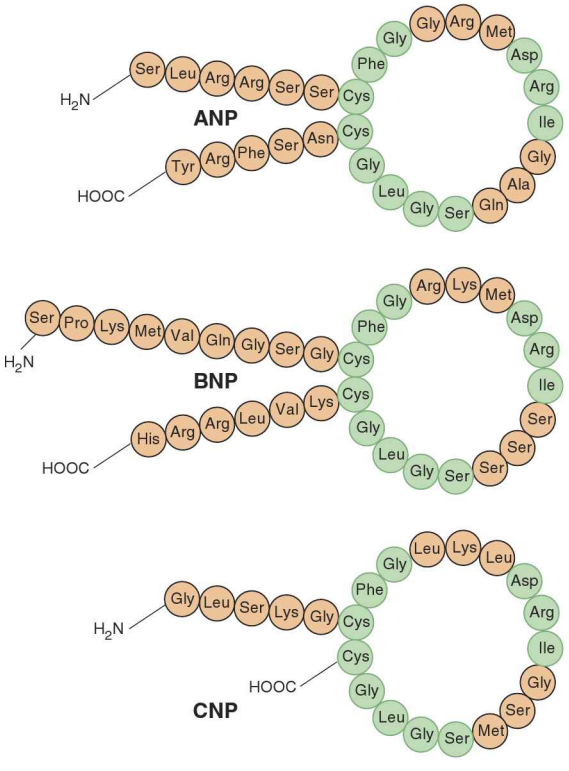


FIGURA 17-5 Estruturas do peptídeo natriurético atrial (ANP), do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e do peptídeo natriurético tipo C (CNP). As sequências comuns aos três peptídeos estão indicadas em verde.

tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*). Os peptídeos compartilham um anel de dissulfeto de 17 aminoácidos com terminais C- e N- variáveis (Figura 17-5). Um quarto peptídeo, a urodilatina, tem a mesma estrutura do ANP, com uma extensão de quatro aminoácidos no terminal N-. Os efeitos renais desses peptídeos são discutidos no Capítulo 15.

O ANP é derivado da extremidade carboxiterminal de um precursor comum, denominado pré-pró-ANP. O ANP é sintetizado sobretudo nas células dos átrios cardíacos, mas também no miocárdio ventricular, por neurônios nos sistemas nervosos central e periférico e nos pulmões.

O estímulo mais importante para a liberação do ANP do coração é o estiramento atrial por meio de canais iônicos mecanossensíveis. A liberação de ANP também é aumentada pela expansão do volume, mudança da posição ereta para o decúbito e exercício físico. A liberação de ANP também pode ser aumentada por estimulação simpática por meio dos receptores α_{1A}-adrenérgicos, endotelinas por intermédio do subtipo de receptor ET_A (ver adiante), glicocorticoides e AVP. A concentração plasmática de ANP aumenta em diversos estados patológicos, inclusive na insuficiência cardíaca, no aldosteronismo primário, na insuficiência renal crônica e na síndrome de secreção inapropriada de ADH.

A administração de ANP produz aumentos imediatos e pronunciados na excreção de sódio e no fluxo de urina. A taxa de filtração glomerular aumenta, com pouca ou nenhuma alteração no fluxo sanguíneo renal, de modo que ocorre aumento da fração de filtração. A natriurese induzida pelo ANP decorre do aumento da taxa de filtração glomerular e da diminuição da reabsorção tubular proximal de sódio. O ANP também inibe a liberação de renina, aldosterona e AVP; essas alterações também podem aumentar a excreção de sódio e de água. Por fim, o ANP causa vasodilatação e diminui a pressão arterial. A supressão da produção de ANP ou o bloqueio de sua ação comprometem a resposta natriurética à expansão de volume e causam elevação da pressão arterial.

O BNP foi originalmente isolado do cérebro porcino; todavia, à semelhança do ANP, é sintetizado principalmente no coração. O BNP existe em duas formas, com 26 ou 32 aminoácidos (Figura 17-5). A exemplo do ANP, a liberação do BNP parece estar relacionada com o volume; com efeito, pode haver cossecreção dos dois peptídeos. O BNP apresenta atividades natriuréticas, diuréticas e hipotensoras semelhantes às do ANP, porém circula em menor concentração.

O CNP consiste em 22 aminoácidos (Figura 17-5). Localiza-se predominantemente no sistema nervoso central, porém também está presente em vários outros tecidos, incluindo o endotélio vascular, os rins e o intestino. Não foi encontrado em concentrações significativas na circulação. O CNP exibe menos atividade natriurética e diurética do que o ANP e o BNP, porém atua como potente vasodilatador e pode contribuir para a regulação da resistência periférica.

A urodilatina é sintetizada nos túbulos distais dos rins por processamento alternativo do precursor do ANP. Produz natriurese e diurese potentes, de modo que atua como regulador parácrino da excreção de sódio e de água. Além disso, relaxa o músculo liso vascular.

Farmacodinâmica e farmacocinética

As ações biológicas dos peptídeos natriuréticos são mediadas por sua associação a receptores específicos de alta afinidade, localizados na superfície das células-alvo. Foram identificados três subtipos de receptores, denominados **ANP_A**, **ANP_B** e **ANP_C** (também conhecidos como NPR_1, NPR_2 e NPR_3). O receptor ANP_A consiste em uma proteína de 120 kDa que atravessa a membrana, com atividade enzimática associada a seu domínio intracelular. Seus principais ligantes são o ANP e o BNP. O receptor ANP_B assemelha-se, na sua estrutura, ao receptor ANP_A, porém o seu principal ligante parece ser o CNP. Os receptores ANP_A e ANP_B, mas não o receptor ANP_C, são enzimas guanililciclases.

Os peptídeos natriuréticos apresentam meia-vida curta na circulação. São metabolizados nos rins, no fígado e nos pulmões pela endopeptidase neutra NEP 24.11. A inibição dessa endopeptidase resulta em aumentos dos níveis circulantes dos peptídeos natriuréticos, em natriurese e diurese. Os peptídeos também são removidos da circulação por meio de sua ligação a receptores ANP_C do endotélio vascular. Esse receptor liga-se aos peptídeos natriuréticos com igual afinidade. O receptor e o peptídeo ligado são internalizados, o peptídeo sofre degradação enzimática, e o receptor retorna à superfície celular. Os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis plasmáticos elevados de ANP e BNP; este último surgiu como marcador diagnóstico e prognóstico nessa condição.

■ INIBIDORES DA VASOPEPTIDASE

Os inibidores da vasopeptidase constituem uma nova classe de fármacos cardiovasculares, que inibem duas enzimas metaloproteases, a NEP 24.11 e a ECA. Por conseguinte, esses fármacos simultaneamente aumentam os níveis de peptídeos natriuréticos e diminuem a formação de ANG II. Em consequência, aumentam a vasodilatação, reduzem a vasoconstrição e aumentam a excreção de sódio, diminuindo, por sua vez, a resistência vascular periférica e a pressão arterial.

Os inibidores da vasopeptidase recém-desenvolvidos incluem o **omapatrilate**, o **sampatrilate** e o **fasidotrilate**. O omapatrilate, que recebeu a maior atenção, reduz a pressão arterial em modelos animais de hipertensão, bem como em pacientes hipertensos, e também melhora a função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. Infelizmente, o omapatrilate está associado a uma incidência significativa de angioedema, além de tosse e tontura, e não foi aprovado para uso clínico.

■ ENDOTELINAS

O endotélio constitui a fonte de uma variedade de substâncias com atividades vasodilatadoras (PGI_2 e óxido nítrico) e vasoconstritoras. Estas últimas incluem a família das endotelinas, potentes peptídeos vasoconstritores que foram isolados pela primeira vez de células endoteliais aórticas.

Biossíntese, estrutura e depuração

Foram identificadas três isoformas da endotelina: a endotelina originalmente descrita, a **ET-1**, e dois peptídeos semelhantes, a **ET-2** e a **ET3**. Cada isoforma, produto de um gene diferente, é sintetizada na forma pré-pró, que é processada a um pró-peptídeo e, em seguida, ao peptídeo maduro. O processamento nos peptídeos maduros ocorre por meio da ação da enzima conversora de endotelina. Cada endotelina é um peptídeo de

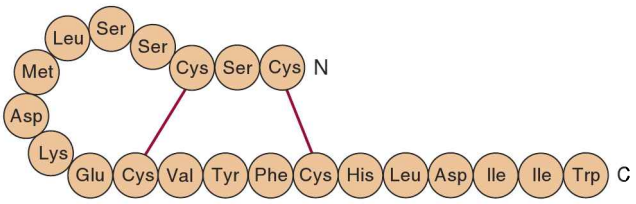


FIGURA 17-6 Estrutura da endotelina humana-1.

21 aminoácidos que contém duas pontes de dissulfeto. A estrutura da ET-1 é mostrada na Figura 17-6.

As endotelinas estão amplamente distribuídas pelo corpo. A ET-1 é a endotelina predominante secretada pelo endotélio vascular. É também produzida por neurônios e astrócitos no sistema nervoso central e em células endometriais, mesangiais renais, de Sertoli, epiteliais da mama e outras células. A ET-2 é produzida predominantemente nos rins e no intestino, enquanto a ET-3 é encontrada em maiores concentrações no cérebro, embora também esteja presente no trato gastrintestinal, nos pulmões e nos rins. As endotelinas são encontradas no sangue, porém em baixas concentrações; aparentemente, atuam em nível local, de modo parácrino ou autócrino, mais do que como hormônios circulantes.

A expressão do gene ET-1 é aumentada por fatores de crescimento e citosinas, inclusive fator transformador do crescimento β (TGF-β) e interleucina 1 (IL-1), por substâncias vasoativas, inclusive ANG II e AVP, e pelo estresse mecânico. A expressão é inibida pelo óxido nítrico, pela prostaciclina e pelo ANP.

A depuração das endotelinas da circulação é rápida e envolve tanto a degradação enzimática por NEP 24.11 quanto a sua depuração pelo receptor de ET_B.

Ações

As endotelinas exercem ações disseminadas no organismo. Em particular, produzem uma poderosa vasoconstrição dependente da dose na maioria dos leitos vasculares. A administração intravenosa de ET-1 causa uma redução rápida e transitória da pressão arterial, seguida de aumento sustentado. A resposta depressora resulta da liberação de prostaciclina e de óxido nítrico do endotélio vascular, enquanto a resposta pressora decorre da contração direta do músculo liso vascular. As endotelinas também exercem ações inotrópicas e cronotrópicas positivas diretas sobre o coração e atuam como potentes vasoconstritores coronários. Atuam sobre os rins, produzindo vasoconstrição e diminuindo a taxa de filtração glomerular e a excreção de sódio e de água. No sistema respiratório, as endotelinas causam potente contração do músculo liso traqueal e brônquico. As endotelinas interagem com vários sistemas endócrinos, aumentando a secreção de renina, aldosterona, AVP e ANP. Exercem diversas ações sobre os sistemas nervosos central e periférico, trato gastrintestinal, fígado, sistema urinário, sistemas reprodutores masculino e feminino, olhos, sistema esquelético e pele. Por fim, a ET-1 é um poderoso mitógeno para as células musculares lisas vasculares, os miócitos cardíacos e as células mesangiais glomerulares.

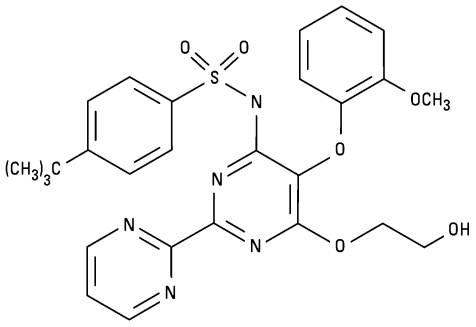
Os receptores de endotelina estão disseminados pelo corpo. Dois subtipos de receptores de endotelina, denominados **ET_A** e **ET_B**, foram clonados, e a sua sequência, determinada. Os receptores ET_A apresentam alta afinidade com ET-1 e baixa afinidade com ET-3 e localizam-se nas células musculares lisas, onde medeiam a vasoconstrição (Figura 17-7). Os receptores ET_B têm afinidades aproximadamente iguais pela ET-1 e ET-3 e são encontrados sobretudo nas células endoteliais vasculares, onde medeiam a liberação de PGI_2 e de óxido nítrico. Alguns receptores ET_B também ocorrem nas células musculares lisas e medeiam a vasoconstrição. Ambos os subtipos de receptores pertencem à família de receptores de sete domínios transmembrana acoplados à proteína G.

Os mecanismos de transdução de sinais desencadeados pela ligação da ET-1 a seus receptores vasculares incluem a estimulação da fosfolipase C, a formação de trifosfato de inositol e a liberação de cálcio do retículo endoplasmático, resultando em vasoconstrição. Por outro lado, a estimulação da síntese de PGI_2 e de óxido nítrico resulta em diminuição da concentração intracelular de cálcio e vasodilatação.

INIBIDORES DA SÍNTESE E AÇÃO DAS ENDOTELINAS

O sistema das endotelinas pode ser bloqueado por antagonistas dos receptores e por fármacos que bloqueiam a enzima conversora de endotelina. Os receptores de endotelinas ET_A ou ET_B podem ser bloqueados de modo seletivo, ou ambos podem ser bloqueados por antagonistas não seletivos de ET_A-ET_B.

A **bosentana** é um bloqueador não seletivo dos receptores. É ativa por via oral e bloqueia as respostas tanto depressora transitória inicial (ET_B) quanto pressora prolongada (ET_A) à endotelina intravenosa. Foram desenvolvidos inúmeros antagonistas dos receptores de endotelina ativos por via oral, com maior seletividade, disponíveis para uso em pesquisa. Os exemplos incluem os antagonistas seletivos de ET_A, a **ambrisentana**, que foi aprovada pela Food and Drug Administration para tratamento da hipertensão arterial pulmonar, e a **sitaxsentana**.



Bosentana

A formação das endotelinas pode ser bloqueada pela inibição da enzima conversora de endotelina com fosforamidon. O fosforamidon não é específico para a enzima conversora de endotelina; todavia, há inibidores mais seletivos, incluindo CGS35066, atualmente disponível para pesquisas. Embora o potencial terapêutico desses fármacos pareça similar ao dos antagonistas dos receptores de endotelina (ver adiante), seu uso foi superado pelos antagonistas da endotelina.

Papéis fisiológicos e patológicos da endotelina: efeitos dos antagonistas da endotelina

A administração sistêmica de antagonistas dos receptores de endotelina ou de inibidores da enzima conversora de endotelina provoca vasodilatação e diminui a pressão arterial em seres

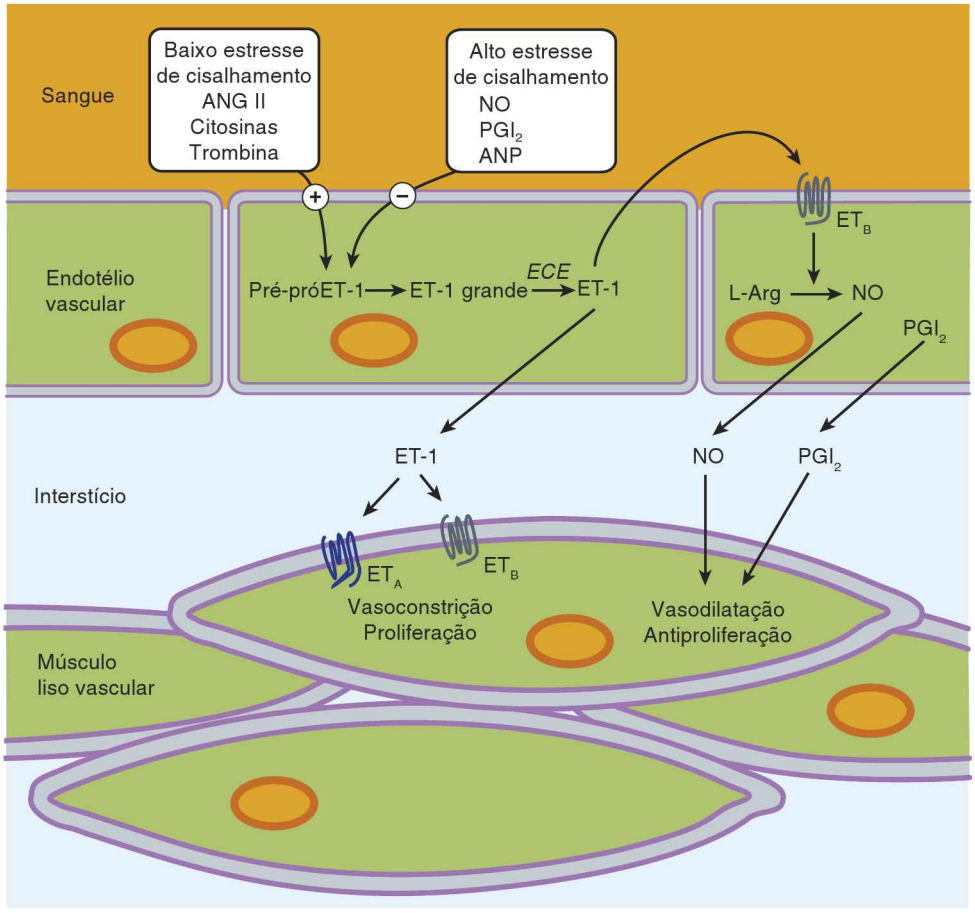


FIGURA 17-7 Produção de endotelina-1 (ET-1) no endotélio vascular e seus efeitos diretos e indiretos sobre as células musculares lisas mediados pelos receptores ET_A e ET_B. ANG II, angiotensina II; ANP, peptídeo natriurético atrial; ECE, enzima conversora de endotelina; NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaglandina I_2.

humanos e em animais de laboratório. A administração intra-arterial dos fármacos também provoca vasodilatação de início lento no antebraço de seres humanos. Essas observações forneceram evidências de que o sistema das endotelinas participa na regulação do tônus vascular, mesmo em condições de repouso. A atividade do sistema é maior nos homens do que nas mulheres. Aumenta com a idade, efeito que pode ser contrabalançado pela prática regular de exercício aeróbico.

A produção aumentada de ET-1 foi implicada em uma variedade de doenças cardiovasculares, como hipertensão, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença arterial coronária e infarto do miocárdio. A ET-1 também participa de doenças pulmonares, como asma e hipertensão pulmonar, e de doenças renais e várias neoplasias malignas, como câncer de ovário.

Os antagonistas da endotelina têm considerável potencial no tratamento dessas doenças. Com efeito, o antagonismo das endotelinas com bosentana, sitaxsentana e ambrisentana demonstrou ser um tratamento moderadamente efetivo e, em geral, bem tolerado para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, uma condição importante com poucos tratamentos efetivos disponíveis. Outros alvos promissores para esses fármacos incluem hipertensão resistente, doença renal crônica, doença do tecido conectivo e hemorragia subaracnóidea. Por outro lado, os estudos clínicos dos fármacos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva têm sido decepcionantes.

Em certas ocasiões, os antagonistas das endotelinas provocam hipotensão sistêmica, aumento da frequência cardíaca, rubor ou edema facial e cefaleia. Os efeitos gastrintestinais potenciais incluem náuseas, vômitos e constipação intestinal. Em virtude de seus efeitos teratogênicos, os antagonistas da endotelina estão contraindicados durante a gravidez. A bosentana tem sido associada à hepatotoxicidade fatal, e os pacientes que a utilizam precisam efetuar provas de função hepática mensalmente. São necessários resultados negativos do teste de gravidez para mulheres em idade fértil que utilizam o fármaco.

■ PEPTÍDEO INTESTINAL VASOATIVO

O peptídeo intestinal vasoativo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) tem 28 aminoácidos e pertence à família de peptídeos do glucagon e da secretina. O VIP encontra-se amplamente distribuído pelos sistemas nervosos central e periférico, onde atua como um dos principais neurotransmissores peptídicos. É encontrado em neurônios pré-sinápticos colinérgicos no sistema nervoso central, bem como em neurônios peptidérgicos periféricos que inervam diversos tecidos, incluindo o coração, os pulmões, o trato gastrintestinal, o trato urogenital, a pele, os olhos, os ovários e a glândula tireoide. Muitos vasos

sanguíneos são inervados por neurônios de VIP. O VIP também está presente em órgãos-chave do sistema imune, como timo, baço e linfonodos. Embora seja encontrado no sangue, onde sofre rápida degradação, o VIP não parece atuar como hormônio. Participa de uma ampla variedade de funções biológicas, incluindo processos metabólicos, secreção de glândulas endócrinas e exócrinas, diferenciação celular, relaxamento do músculo liso e resposta imune.

O VIP exerce efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular. Produz acentuada vasodilatação na maioria dos leitos vasculares e, nesse aspecto, é mais potente do que a acetilcolina em uma base molar. No coração, o VIP causa vasodilatação coronariana e exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos. Por conseguinte, pode participar da regulação do fluxo sanguíneo coronário, da contração e da frequência cardíaca.

Os efeitos do VIP são mediados por receptores acoplados à proteína G; foram clonados dois subtipos, o **VPAC1** e o **VPAC2**, a partir de tecidos humanos. Ambos os subtipos estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, no coração, nos vasos sanguíneos e em outros tecidos. O VIP tem alta afinidade por ambos os subtipos de receptores. A ligação do VIP a seus receptores resulta em ativação da adenililciclase e formação de AMPc, que é responsável pela vasodilatação e por muitos outros efeitos do peptídeo. Outras ações podem ser mediadas pela síntese de trifosfato de inositol e mobilização do cálcio. O VIP também pode ligar-se com baixa afinidade ao receptor peptídico VIP — símile ativador da adenililciclase da hipófise, PAC1.

Na atualidade, dispõe-se de análogos do VIP com meias-vidas mais longas do que o peptídeo nativo para uso em pesquisa. Um exemplo é o estearil-NIe^{17}-VIP. Esses fármacos têm potencial como agentes terapêuticos para doenças cardiovasculares, pulmonares, gastrintestinais e do sistema nervoso. Podem ser também efetivos no tratamento de várias doenças inflamatórias e diabetes. Com efeito, alguns derivados do VIP estão, no momento atual, em fase de testes pré-clínicos e clínicos para o tratamento do diabetes tipo 2 e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Infelizmente, seu uso é restrito por várias questões: disponibilidade oral precária, rápido metabolismo no sangue e hipotensão. Antagonistas do receptor do VIP também estão sendo desenvolvidos.

SUBSTÂNCIA P

A substância P pertence à família de **taquicininas** de peptídeos, que compartilham a sequência carboxiterminal comum Phe-Gly-Leu-Met. Outros membros dessa família são a **neurocinina A** e a **neurocinina B**. A substância P é um undecapeptídeo, enquanto as neurocininas A e B são decapetídeos.

A substância P é encontrada no sistema nervoso central, onde atua como neurotransmissor (ver Capítulo 21), bem como no trato gastrintestinal, onde também pode atuar como neurotransmissor do sistema nervoso entérico e como hormônio local (ver Capítulo 6).

A substância P é o membro mais importante da família das taquicininas. Exerce uma variedade de ações centrais que ainda não estão totalmente elucidadas, implicando o peptídeo no comportamento, na ansiedade, na depressão, nas náuseas e nos vômitos. Trata-se de um potente vasodilatador arteriolar, que produz acentuada hipotensão nos seres humanos e em várias espécies de animais. A vasodilatação é mediada pela liberação de óxido nítrico do endotélio. Por outro lado, a substância P provoca contração dos músculos liso venoso, intestinal e brônquico. Estimula também a secreção pelas glândulas salivares e causa diurese e natriurese pelos rins.

As ações da substância P e das neurocininas A e B são mediadas por três receptores de taquicininas acoplados à proteína G_q, denominados $\mathbf{NK_1}$, $\mathbf{NK_2}$ e $\mathbf{NK_3}$. A substância P é o ligante preferido do receptor NK, o receptor predominante de taquicininas no cérebro humano. Entretanto, as neurocininas A e B também exibem considerável afinidade com esse receptor. Nos seres humanos, os efeitos centrais e periféricos da substância P são mediados, em sua maioria, pelos receptores NK_1. Todos os três subtipos de receptores estão acoplados à síntese de trifosfato de inositol e mobilização do cálcio.

Foram desenvolvidos diversos antagonistas não peptídicos dos receptores NK_1. Esses compostos, ativos por via oral, são altamente seletivos e penetram no cérebro. Estudos clínicos recentes mostraram que esses antagonistas podem ser úteis no tratamento da depressão e de outros transtornos, bem como na prevenção dos vômitos induzidos por quimioterapia. O **aprepitanto** é o primeiro desses compostos a ser aprovado para prevenção das náuseas e dos vômitos pós-operatórios e induzidos por quimioterapia (ver Capítulo 62). O **fosaprepitanto** é um pró-fármaco convertido em aprepitanto após administração intravenosa e que pode constituir uma alternativa parenteral útil ao aprepitanto oral.

NEUROTENSINA

A neurotensina (NT) é um tridecapeptídeo, isolado pela primeira vez do sistema nervoso central, mas depois encontrado no trato gastrintestinal e na circulação. A neurotensina é sintetizada como parte de um precursor maior, que também contém a **neuromedina N**, um peptídeo de seis aminoácidos semelhante à NT.

No cérebro, o processamento do precursor leva principalmente à formação de NT e de neuromedina N; ambas são liberadas das terminações nervosas. No intestino, o processamento leva principalmente à formação de NT e de um peptídeo maior que contém a sequência da neuromedina N na extremidade carboxiterminal. Ambos os peptídeos são secretados na circulação após a ingestão de alimentos. A maior parte da atividade da NT é mediada pelos seis últimos aminoácidos, NT (8-13).

À semelhança de muitos outros neuropeptídeos, a NT desempenha uma dupla função como neurotransmissor ou neuromodulador no sistema nervoso central e como hormônio local na periferia. Quando administrada centralmente, a NT exerce efeitos potentes, inclusive hipotermia, antinocicepção e modulação da neurotransmissão da dopamina e do glutamato. Quando administrada na circulação periférica, provoca vasodilatação, hipotensão, aumento da permeabilidade vascular, secreção aumentada de vários hormônios da adenoipófise, hiperglicemia, inibição da secreção de ácido gástrico e pepsina e inibição da motilidade gástrica. A NT também exerce efeitos sobre o sistema imune.

No sistema nervoso central, existem associações estreitas entre a NT e os sistemas de dopamina, e a NT pode estar envolvida em distúrbios clínicos em que atuam vias dopaminérgicas, como a esquizofrenia, a doença de Parkinson e o uso abusivo de drogas. Em concordância com essa observação, foi constatado que a administração central de NT produz efeitos em roedores similares àqueles produzidos por fármacos antipsicóticos.

Os efeitos da NT são mediados por três subtipos de receptores de NT, designados como **NTR_1**, **NTR_2** e **NTR_3**, também conhecidos como **NTS_1**, **NTS_2** e **NTS_3**. Os receptores NTR_1 e NTR_2 pertencem à superfamília acoplada à proteína G_q, com sete domínios transmembrana; o receptor NTR_3 é uma proteína de um único domínio transmembrana, que pertence a uma família de proteínas de seleção.

Foram desenvolvidos agonistas dos receptores NT que atravessam a barreira hematoencefálica, todos eles análogos peptídicos da NT(8-13). Por outro lado, os receptores de NT podem ser bloqueados com os antagonistas não peptídicos SR142948A e meclinertanto (SR48692). O SR142948A é um potente antagonista da hipotermia e analgesia produzidas pela administração central de NT. Além disso, bloqueia os efeitos cardiovasculares da NT sistêmica. O desenvolvimento de fármacos seletivamente direcionados para os receptores de NT ou que os bloqueiam resultou em agentes terapêuticos potenciais para o tratamento da esquizofrenia e da doença de Parkinson, bem como para o uso abusivo de drogas.

■ PEPTÍDEO RELACIONADO COM O GENE DA CALCITONINA

O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (**CGRP**, *calcitonin gene-related peptide*) é um membro da família de peptídeos da calcitonina, que também inclui a própria calcitonina, a adrenomedulina (ver adiante) e a amilina. O CGRP consiste em 37 aminoácidos. À semelhança da calcitonina, o CGPR é encontrado em grandes quantidades nas células C da glândula tireoide, Além disso, distribui-se amplamente pelos sistemas nervosos central e periférico, pelos sistemas cardiovascular e respiratório e pelo trato gastrintestinal. No sistema cardiovascular, as fibras que contêm CGRP são mais abundantes ao redor das artérias do que das veias, e mais nos átrios do que nos ventrículos. As fibras que contêm CGRP estão associadas à maior parte do músculo liso do trato gastrintestinal. O CGRP é encontrado com a substância P (ver anteriormente) em algumas dessas regiões e com a acetilcolina em outras.

Quando injetado no sistema nervoso central, o CGRP produz uma variedade de efeitos, inclusive hipertensão e anorexia. Quando injetado na circulação sistêmica, o peptídeo provoca hipotensão e taquicardia. A ação hipotensora do CGRP resulta da ação vasodilatadora do peptídeo; com efeito, o CGRP é o mais potente vasodilatador até agora descoberto. Ele dilata múltiplos leitos vasculares, porém a situação coronária é particularmente sensível. A vasodilatação é mediada por um mecanismo não endotelial pela ativação da adenililciclase.

Embora os receptores de CRGP tenham sido tradicionalmente divididos em duas classes, $CGRP_1$ e $CGRP_2$, hoje parece provável que as ações do CRGP sejam mediadas por um único receptor. Especificamente, o receptor de proteína semelhante à calcitonina (CLR, *calcitonin-like protein receptor*) acoplado à proteína G que atravessa sete vezes a membrana une-se, no processo de comontagem, com a proteína modificadora de atividade do receptor RAMP1, formando um único receptor de CRGP funcional, que tem a capacidade de ativar tanto a G_s quanto a G_q. Foram desenvolvidos antagonistas peptídicos e não peptídicos do receptor. O $CGRP_{8-37}$ foi intensamente usado na investigação das ações do CGRP, porém exibe afinidade com receptores relacionados, incluindo os da adrenomedulina (ver adiante). Os antagonistas não peptídicos do receptor de CGRP têm como alvo a interface entre o CLR e a RAMP1, e, desse modo, fazendo-os mais seletivos para o receptor do CGRP. Esses antagonistas exibem seletividade de espécie e são mais seletivos para os receptores de seres humanos do que para os receptores de roedores. São exemplos o **olcegepanto** e o **telcagepanto**.

Há evidências cumulativas de que a liberação do CGRP do nervo trigêmeo desempenha um papel central na fisiopatologia da enxaqueca. O peptídeo é liberado durante crises de enxaqueca, e o tratamento bem-sucedido da enxaqueca com um agonista seletivo da serotonina normaliza os níveis cranianos de CGRP. Estudos clínicos realizados com olcegepanto e telcagepanto demonstraram que o antagonismo do CGRP constitui um tratamento efetivo e bem tolerado para a enxaqueca.

■ ADRENOMEDULINA

A adrenomedulina (AM) foi descoberta em tecido de feocromocitoma da medula suprarrenal em seres humanos. Trata-se de um peptídeo de 52 aminoácidos com um anel de seis aminoácidos e uma sequência de amidação C-terminal. À semelhança do CGRP, a AM é um membro da família de peptídeos da calcitonina. Foi identificado um peptídeo relacionado, denominado adrenomedulina 2, também conhecida como intermedina, em seres humanos e outros mamíferos.

A AM está amplamente distribuída pelo corpo. As maiores concentrações encontram-se nas glândulas suprarrenais, no hipotálamo e na adenoipófise; todavia, verifica-se também a presença de níveis elevados nos rins, nos pulmões, no sistema cardiovascular e no trato gastrintestinal. A AM no plasma origina-se, aparentemente, do coração e da rede vascular.

Nos animais, a AM dilata os vasos de resistência nos rins, no cérebro, nos pulmões, nas patas traseiras e no mesentélio, resultando em acentuada hipotensão prolongada. Por sua vez, a hipotensão causa aumentos reflexos da frequência cardíaca e do debito cardíaco. Essas respostas também são observadas durante a infusão intravenosa do peptídeo em seres humanos saudáveis. A AM também atua sobre os rins, aumentando a excreção de sódio e a liberação de renina, e exerce outros efeitos endócrinos, inclusive inibição da secreção de aldosterona e insulina. A AM atua sobre o sistema nervoso central, onde aumenta o efluxo simpático.

As diversas ações da AM são mediadas por um receptor estreitamente relacionado com o receptor do CGRP (ver anteriormente). Ocorre comontagem do CLR com os subtipos 2 e 3 da RAMP, formando, assim, um sistema de receptor-correceptor. A ligação da AM com a CLR ativa a G e desencadeia a formação de AMPc nas células musculares lisas vasculares; além disso, aumenta a produção de óxido nítrico das células endoteliais. Outras vias de sinalização também estão envolvidas.

Os níveis circulantes de AM aumentam durante o exercício físico intenso. Os níveis também aumentam em diversos estados patológicos, inclusive hipertensão essencial, insuficiências cardíaca e renal, e choque séptico. As funções da AM nesses estados ainda não foram definidas; no entanto, acredita-se que

o peptídeo atua como antagonista fisiológico das ações dos vasoconstritores, incluindo ET-1 e ANG II. Em virtude dessas ações, a AM pode proteger o organismo contra a sobrecarga e lesão cardiovasculares, bem como ser benéfica no tratamento de algumas doenças cardiovasculares.

NEUROPEPTÍDEO Y

O neuropeptídeo Y (NPY) é um membro da família que também inclui o peptídeo YY e o polipeptídeo pancreático. Cada um desses peptídeos possui 36 aminoácidos.

O NPY é um dos neuropeptídeos mais abundantes, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. No sistema nervoso simpático, o NPY localiza-se com frequência em neurônios noradrenérgicos e, atua, aparentemente, tanto como vasoconstritor quanto como cotransmissor com a norepinefrina. O peptídeo YY e o polipeptídeo pancreático são peptídeos endócrinos intestinais.

O NPY produz uma variedade de efeitos no sistema nervoso central, inclusive aumento de apetite (trata-se de uma das moléculas orexigênicas mais potentes no cérebro), hipotensão, hipotermia, depressão respiratória e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Outros efeitos incluem vasoconstrição dos vasos sanguíneos cerebrais, ações cronotrópicas e inotrópicas positivas sobre o coração e hipertensão. O peptídeo atua como potente vasoconstritor renal e suprime a secreção de renina; todavia pode causar diurese e natriurese. As ações neuronais pré-juncionais consistem em inibição da liberação de transmissores dos nervos simpáticos e parassimpáticos. As ações vasculares incluem vasoconstrição direta, potencialização da ação dos vasoconstritores e inibição da ação dos vasodilatadores.

Esses diversos efeitos são mediados por quatro subtipos de receptores do NPY, designados Y_1, Y_2, Y_4 e Y_5. Os receptores foram clonados e identificados como receptores acoplados à proteína G_i, associados à mobilização do Ca^{2+} e inibição da adeniliciclase. Os receptores Y_1 e Y_2 são de suma importância nos efeitos cardiovasculares e outros efeitos periféricos do peptídeo. Os receptores Y_4 exibem alta afinidade com o polipeptídeo pancreático e podem constituir um receptor do peptídeo pancreático, mais do que de NPY. Os receptores Y_5 são encontrados sobretudo no sistema nervoso central e podem estar envolvidos no controle da ingestão de alimentos. Também medeiam a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pelo NPY.

Na atualidade, há antagonistas não peptídicos dos receptores do NPY para pesquisa. O primeiro antagonista não peptídico do receptor Y_1, o BIBP3226, é também o mais estudado. Tem meia-vida curta *in vivo*. Em animais, esse antagonista bloqueia as respostas vasoconstritoras e pressoras ao NPY. Os antagonistas Y_1 estruturalmente relacionados incluem o BIB03304 e o H409/22; este último foi testado em seres humanos. O SR120107A e o SR120819A são antagonistas Y1 ativos por via oral, com longa duração de ação. O BIIE0246 é o primeiro antagonista não peptídico seletivo do receptor Y2, que não atravessa a barreira hematoencefálica. Não há antagonistas Y4 úteis. Os antagonistas Y_5, MK-0557 e S-2367, foram testados quanto à obesidade em estudos clínicos.

Esses fármacos têm sido úteis na análise do papel desempenhado pelo NPY na regulação cardiovascular. Hoje, parece que o peptídeo não é importante na regulação da hemodinâmica em condições normais de repouso, mas pode assumir maior importância em distúrbios cardiovasculares, incluindo hipertensão e insuficiência cardíaca. Outros estudos implicaram o NPY em transtornos de alimentação, obesidade, alcoolismo, ansiedade, depressão, epilepsia, dor, câncer e fisiologia óssea. Os antagonistas dos receptores Y_1 e, particularmente o Y_5, possuem potencial como agentes no tratamento da obesidade.

UROTENSINA

A urotensina II (UII) foi originalmente identificada em peixes. Todavia, sabe-se da existência de isoformas nos seres humanos e em outras espécies de mamíferos. A UII humana é um peptídeo de 11 aminoácidos. Os principais locais de expressão da UII nos seres humanos incluem o cérebro, a medula espinal e os rins. A UII também é encontrada no plasma, e fontes potenciais desse peptídeo circulante incluem o coração, os pulmões, o fígado e os rins. O estímulo para a liberação da UII ainda não foi identificado, porém a elevação da pressão arterial foi implicada em alguns estudos.

A UII *in vitro* é um potente constritor do músculo liso vascular, cuja atividade depende do tipo de vaso sanguíneo e da espécie a partir da qual foi obtida. A vasoconstrição é observada principalmente nos vasos arteriais, onde a UII pode ser mais potente do que a ET-1, tornando-a o mais potente vasoconstritor conhecido. Todavia, em algumas condições, a UII pode causar vasodilatação. A UII *in vivo* exerce efeitos hemodinâmicos complexos, entre os quais os mais proeminentes consistem em vasoconstrição regional e depressão cardíaca. Em alguns aspectos, esses efeitos assemelham-se àqueles produzidos pela ET-1. Todavia, o papel do peptídeo da regulação normal do tônus vascular e da pressão arterial em seres humanos parece menor.

As ações da UII são mediadas por um receptor acoplado à proteína G_q, designado como receptor UT. Os receptores UT estão amplamente distribuídos no cérebro, na medula espinal, no coração, no músculo liso vascular, no músculo esquelético e no pâncreas. Alguns efeitos do peptídeo, inclusive vasoconstrição, são mediados pela via de transdução de sinais de trifosfato de inositol-diacilglicerol, a fosfolipase C.

A **urantida** ("peptídeo antagonista da urotensina"), um derivado penicilamínico substituído da UII é antagonista do receptor de UII. Foi também desenvolvido um antagonista não peptídico, o **palosurano**, utilizado em estudos clínicos.

Embora a UII pareça desempenhar apenas um papel mínimo na saúde, há evidências cumulativas de que ela está envolvida em doenças cardiovasculares e outras. Em particular, foram relatados níveis plasmáticos elevados de UII na hipertensão, na insuficiência cardíaca, na aterosclerose, no diabetes melito e na insuficiência renal, e o palosurano pode beneficiar pacientes diabéticos que apresentam doença renal. Entretanto, o papel da UII na doença não está bem elucidado. Com efeito, é possível que a UII, em lugar de contribuir para essas doenças, possa, na verdade, desempenhar um papel protetor.

RESUMO Fármacos que interagem com sistemas de peptídeos vasoativos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA			
• Valsartano	Antagonista competitivo seletivo dos receptores AT_1 de angiotensina	Dilatação arteriolar • diminuição da secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão
• *Eprosartano, irbesartano, candesartano, olmesartano, telmisartano: Semelhantes ao valsartano*			
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA			
• Enalapril	Inibe a conversão da angiotensina I em angiotensina II	Dilatação arteriolar • diminuição da secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão • insuficiência cardíaca
• *Captopril e muitos outros: Semelhantes ao enalapril*			
INIBIDORES DA RENINA			
• Alisquireno	Inibe a atividade catalítica da renina	Dilatação arteriolar • diminui a secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão
INIBIDORES DAS CININAS			
• Icatibanto	Antagonista seletivo dos receptores B_2 de cininas	Bloqueia os efeitos das cininas sobre a dor, hiperalgesia e inflamação	Angiodema hereditário
• *Ecalantida: Inibidor da calicreína plasmática*			
AGONISTAS DA VASOPRESSINA			
• Argenina vasopressina	Agonista dos receptores V_1 (e V_2) de vasopressina	Vasoconstrição	Choque vasodilatador
• *Terlipressina: Mais seletiva para o receptor V_1*			
ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA			
• Conivaptana	Antagonista dos receptores V_1 (e V_2) de vasopressina	Vasodilatação	Uso potencial na hipertensão e insuficiência cardíaca • hiponatremia
• *Relcovaptana: Seletividade aumentada para o receptor V_1*			
PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS			
• Nesitirida	Agonista dos receptores de peptídeos natriuréticos	Aumenta da excreção de sódio e de água • vasodilatação	Insuficiência cardíaca
• *Uralitida: Forma sintética da urotilatina*			
INIBIDORES DA VASOPEPTIDASE			
• Omapatrilato	Diminui o metabolismo dos peptídeos natriuréticos e a formação de angiotensina II	Vasodilatação • aumenta da excreção de sódio e água	Hipertensão • insuficiência cardíaca
ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA			
• Bosentana	Antagonista não seletivo dos receptores ET_A e ET_B de endotelina	Vasodilatação	Hipertensão arterial pulmonar
• *Sitaxsentana, ambrisentana: Seletivas para os receptores ET_A*			
AGONISTAS DO PEPTÍDEO INTESTINAL VASOATIVO			
• Stearyl-Nle^{17}-VIP	Agonistas dos receptores VPAC1 e VPAC2	Vasodilatação • múltiplos efeitos metabólicos, endócrinos e outros efeitos	Diabetes tipo 2 • doença pulmonar obstrutiva crônica

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas
ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P			
• Aprepitanto	Antagonista seletivo dos receptores NK_1 de taquicinina	Bloqueia vários efeitos da substância P sobre o sistema nervoso central	Prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
• *Fosaprepitanto*: Pró-fármaco que é convertido em aprepitanto			
AGONISTAS DA NEUROTENSINA			
• PD149163	Agonista dos receptores centrais de neurotensina	Interage com sistemas dopamínicos centrais	Potencial de tratamento da esquizofrenia e doença de Parkinson
ANTAGONISTAS DA NEUROTENSINA			
• Meclinertanto	Antagonista dos receptores centrais e periféricos de neurotensina	Bloqueia algumas ações centrais e periféricas (vasodilatadoras) da neurotensina	Nenhuma aplicação identificada
ANTAGONISTAS DO PEPTÍDEO RELACIONADO COM O GENE DA CALCITONINA			
• Telcagepanto, *olcegepanto*	Antagonista do receptor do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)	Bloqueia algumas ações centrais e periféricas (vasodilatadoras) do CGRP	Enxaqueca[1]
ANTAGONISTAS DO NEUROPEPTÍDEO Y			
• BIBP3226	Antagonista seletivo dos receptores de neuropeptídeo Y_1	Bloqueia a resposta vasoconstritora à neurotensina	Agente potencial contra a obesidade
• *BIIE0246: Seletivo para o receptor Y_2*			
• *MK-0557: Seletivo para o receptor Y_5*			
ANTAGONISTAS DA UROTENSINA			
• Palosurano	Antagonista dos receptores de urotensina	Bloqueia a ação vasoconstritora da urotensina	Insuficiência renal diabética[1]

[1] Em fase de avaliação pré-clínica ou clínica.

REFERÊNCIAS

Adrenomedulina

Bell D, McDermott BJ: Intermedin (adrenomedullin-2): A novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. Br J Pharmacol 2008;153(Suppl 1):S247.

Yanagawa B, Nagaya N: Adrenomedullin: Molecular mechanisms and its role in cardiac disease. Amino Acids 2007;32:157.

Angiotensina

Balakumar P, Jagadeesh G: Cardiovascular and renal pathologic implications of prorenin, renin, and the (pro)renin receptor: Promising young players from the old renin-angiotensin-aldosterone system. J Cardiovasc Pharmacol 2010;56:570.

Beierwaltes WH: The role of calcium in the regulation of renin secretion. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298:F1.

Castrop H et al.: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.

Ichihara A et al.: New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: Characteristics and usefulness of the direct renin inhibitor aliskiren. J Pharmacol Sci 2009;113:296.

Ichihara A et al.: Renin, prorenin and the kidney: A new chapter in an old saga. J Nephrol 2009;22:306.

Kurtz A: Renin release: Sites, mechanisms, and control. Annu Rev Physiol 2011;73:377.

Matt P et al.: Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:389.

McMurray JJ et al.: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477.

Nguyen G: Renin, (pro)renin and receptor: An update. Clin Sci (Lond) 2011;120:169.

Sihn G et al.: Physiology of the (pro)renin receptor: Wnt of change? Kidney Int 2010;78:246.

Uresin Y et al.: Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8:190.

Varagic J et al.: New angiotensins. J Mol Med 2008;86:663.

Zheng Z et al.: A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12:102

Cininas

Cicardi M et al.: Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angio-edema. N Engl J Med 2010;363:523.

Cicardi M et al.: Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:532.

Costa-Neto CM et al.: Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. Int Immunopharmacol 2008;8:135.

Leeb-Lundberg LM et al.: International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: From molecular mechanisms to pathophysiological consequences. Pharmacol Rev 2005;57:27.
Longhurst HJ: Management of acute attacks of hereditary angioedema: Potential role of icatibant. Vasc Health Risk Manag 2010;6:795.

Endotelinas

Cartin-Ceba R et al.: Safety and efficacy of ambrisentan for the therapy of portopulmonary hypertension. Chest 2011;139:109.
Kasimay O et al.: Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance. J Clin Lipidol 2010;4:427.
Kawanabe Y, Nauli SM: Endothelin. Cell Mol Life Sci 2011;68:195.
Tostes RC et al.: Endothelin, sex and hypertension. Clin Sci (Lond) 2008;114:85.

Geral

Paulis L, Unger T: Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol 2010;7:431.
Takahashi K et al.: The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: Possible renoprotection via the kidney peptide systems. Peptides 2009;30:1575.

Neuropeptídeo Y

Brothers SP, Wahlestedt C: Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. EMBO Mol Med 2010;2:429.
Parker SL, Balasubramaniam A: Neuropeptide Y Y2 receptor in health and disease. Br J Pharmacol 2008;153:420.
Thorsell A: Brain neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in mediating stress and anxiety. Exp Biol Med 2010;235:1163.

Neurotensina

Boules M et al.: Neurotensin agonists: Potential in the treatment of schizophrenia. CNS Drugs 2007;21:13.
Ferraro L et al.: Emerging evidence for neurotensin receptor 1 antagonists as novel pharmaceutics in neurodegenerative disorders. Mini Rev Med Chem 2009;9:1429.
Hwang JI et al.: Phylogenetic history, pharmacological features, and signal transduction of neurotensin receptors in vertebrates. Ann N Y Acad Sci 2009;1163:169.
Katsanos GS et al.: Biology of neurotensin: Revisited study. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:255.

Peptídeo intestinal vasoativo

Onoue S, Misaka S, Yamada S: Structure-activity relationship of vasoactive intestinal peptide (VIP): Potent agonists and potential clinical applications. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2008;377:579.
White CM et al.: Therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide and its receptors in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010;9:661.

Peptídeo natriurético

Federico C: Natriuretic peptide system and cardiovascular disease. Heart Views 2010;11:1.
Luss H et al.: Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. Am Heart J 2008;155:1012.
Saito Y: Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. J Cardiol 2010;56:262.
Vogel MW, Chen HH: Novel natriuretic peptides: New compounds and new approaches. Curr Heart Fail Rep 2011;8:22.

Peptídeo relacionado com o gene da calcitomina

Edvinsson L, Ho TW: CGRP receptor antagonism and migraine. Neurotherapeutics 2010;7:164.
Villalon CM, Olesen J: The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. Pharmacol Ther 2009;124:309.
Walker CS et al.: Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. Trends Pharmacol Sci 2010;31:476.

Substância P

Curran MP, Robinson DM: Aprepitant: A review of its use in the prevention of nausea and vomiting. Drugs 2009;69:1853.
Hokfelt T, Pernow B, Wahren J: Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. J Intern Med 2001;249:27.
Mizuta K et al.: Expression and coupling of neurokinin receptor subtypes to inositol phosphate and calcium signaling pathways in human airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 294:L523.
Navari RM: Fosaprepitant: A neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:1733.

Urotensina

Cheriyan J et al.: The effects of urotensin II and urantide on forearm blood flow and systemic haemodynamics in humans. Br J Clin Pharmacol 2009;68:518.
McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG: Role of urotensin II and its receptor in health and disease. J Anesth 2007;21:378.
Russell FD: Urotensin II in cardiovascular regulation. Vasc Health Risk Manag 2008;4:775.

Vasopressina

Lange M, Ertmer C, Westphal M: Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. Intensive Care Med 2008; 34:821.
Manning M et al.: Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: Research tools and potential therapeutic agents. Prog Brain Res 2008;170:473.
Maybauer MO et al.: Physiology of the vasopressin receptors. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008;22:253.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O enalapril baixa a pressão arterial ao bloquear a conversão da ANG I em ANG II. Como a enzima conversora também inativa a bradicinina, o enalapril aumenta os níveis de bradicinina, e essa ação é responsável pelos efeitos colaterais adversos, como tosse e angioedema. Esse problema poderia ser evitado com o uso de um inibidor da renina, como o alisquireno, ou com um antagonista do receptor de ANG II, como o losartano, em lugar de um inibidor da ECA, para bloquear o sistema de renina-angiotensina.

CAPÍTULO 18

Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados

Emer M. Smyth, Ph.D., e Garret A. FitzGerald, M.D.

Os eicosanoides são produtos da oxigenação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. São onipresentes no reino animal e encontrados — junto com seus precursores — em diversas plantas. Formam uma grande família de compostos muito potentes e com espectro de atividades biológicas extraordinariamente amplo. Em razão de sua atividade biológica, os eicosanoides, bem como os antagonistas específicos de seus receptores, seus inibidores enzimáticos, além de precursores existentes em plantas e no óleo de peixe, apresentam grande potencial terapêutico.

ÁCIDO ARAQUIDÔNICO E OUTROS PRECURSORES POLI-INSATURADOS

O ácido araquidônico (AA), ou ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, o precursor eicosanoide mais abundante, é um ácido graxo com 20 átomos de carbono (C20) contendo quatro ligações covalentes (designadas C20:4–6). Para que haja síntese de eicosanoides, é necessário que o AA seja liberado ou mobilizado da posição Sn-2 da membrana de fosfolipídeo por uma ou mais lipases da família da fosfolipase A_2 (PLA_2) (Figura 18-1). Pelo menos três famílias de fosfolipase medeiam a liberação de aracdonato da membrana lipídica: PLA_2 citosólica (c) PLA_2 secretora (s) e PLA_2 independente de cálcio (i). Estímulos químicos e físicos ativam a translocação dependente de Ca^{2+} do grupo IVA $cPLA_2$, com alta afinidade pelo AA, para a membrana, onde ocorre liberação de aracdonato. Foram identificadas diversas outras isoformas de PLA_2 (grupo VI $iPLA_2$ e $sPLA_2$ dos grupos IIA, V e X). Em condições de estimulação, o AA liberado pela $iPLA_2$ é reincorporado à membrana celular, de forma que a biossíntese de eicosanoide é desprezível. Enquanto a $cPLA_2$ é dominante na liberação aguda de AA, a $sPLA_2$ induzível contribui para a produção de AA sob condições com estimulação mantida ou intensa. AA também pode ser liberado com a ação combinada de fosfolipase C e diglicerídeo lipase.

Após sua mobilização, o AA é oxigenado por quatro vias distintas: as vias da ciclo-oxigenase (COX), da lipoxigenase, da epoxigenase P450 e isoeicosanoide (Figura 18-1). Entre os fatores que determinam o tipo de eicosanoide sintetizado estão (1) substrato das espécies de lipídeo, (2) tipo celular e (3) forma de estimulação da célula. Produtos distintos, mas relacionados, podem ser formados a partir de precursores diferentes do AA. Por exemplo, o ácido homo-γ-linoleico (C20:3–6) ou o ácido eicosapentaenoico (C20:5–3, EPA) dão origem a produtos que diferem quantitativa e qualitativamente daqueles derivados do AA. Essa variação no produto formado é a base da utilização de ácidos graxos obtidos de peixes de águas profundas ou de plantas como suplementos nutricionais para seres humanos. Por exemplo, o tromboxano (TXA_2), um vasoconstritor potente e agonista plaquetário, é sintetizado a partir do AA pela via da COX. O metabolismo da EPA pela COX

ACRÔNIMOS

AA	Ácido araquidônico
COX	Ciclo-oxigenase
DHET	Ácido di-hidroxieicosatrienoico
EET	Ácido epoxieicosatrienoico
HETE	Ácido hidroxieicosatetraenoico
HPETE	Ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico
LTB, LTC	Leucotrienos B, C, etc.
LOX	Lipoxigenase
LXA, LXB	Lipoxina A, B
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
PGE, PGF	Prostaglandina E, F, etc.
PLA, PLC	Fosfolipase A, C
TXA, TXB	Tromboxano A, B

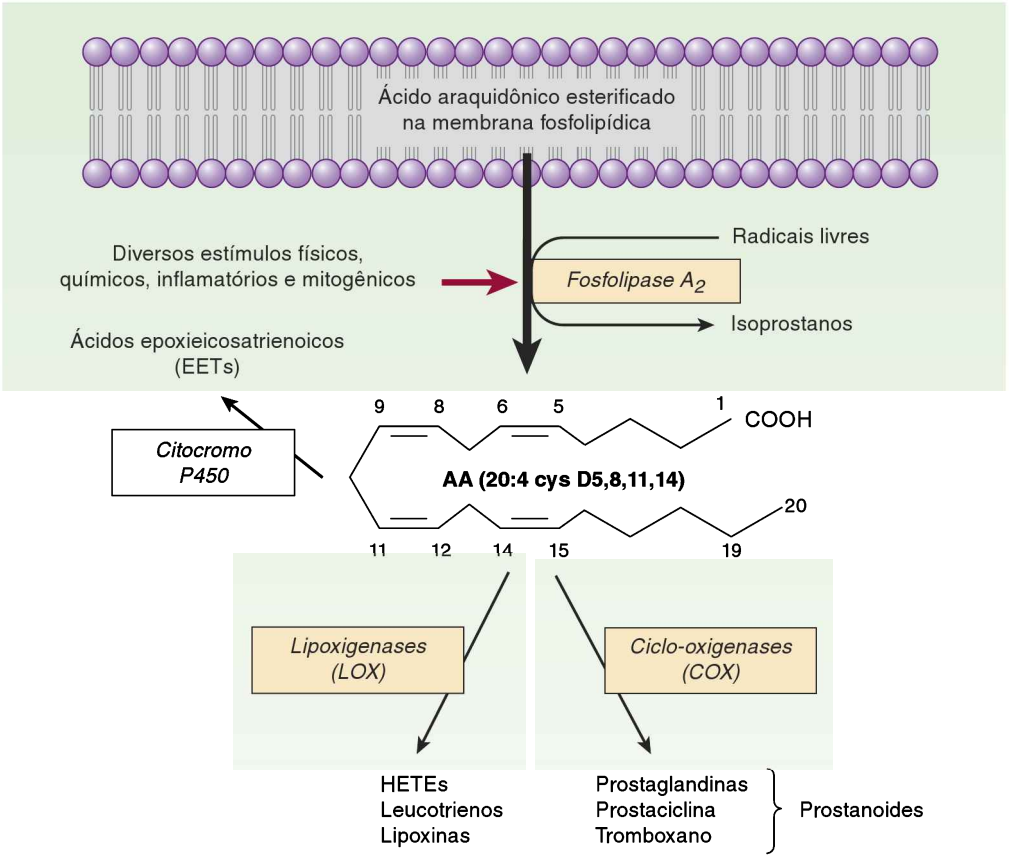


FIGURA 18-1 Vias de liberação e metabolismo do ácido araquidônico (AA).

produz TXA_3, que é relativamente inativo. As prostaglandinas da série 3, como a prostaglandina E_3 (PGE_3), também atuam como agonistas parciais ou antagonistas, reduzindo a atividade de sua contraparte derivada do AA. A hipótese de que a substituição de eicosapentaenoato por aracdonato na dieta reduziria a incidência de doença cardiovascular e de câncer está sendo investigada.

SÍNTESE DE EICOSANOIDES

Produtos da prostaglandina endoperóxido sintase (ciclo-oxigenases)

Há duas isoenzimas COX distintas capazes de converter AA em endoperóxido de prostaglandina. A PGH sintase-1 (**COX-1**) é expressa constitutivamente na maioria das células. Por outro lado, a PFG sintase-2 (**COX-2**) é indutível; sua expressão varia em função do estímulo. A COX-2 é um produto gênico de resposta imediata acentuadamente sobrerregulada por força de cisalhamento, fatores de crescimento, promotores tumorais e citosinas. A COX-1 produz prostanoides para "arrumar a casa", por exemplo, com função de citoproteção do epitélio gástrico, enquanto a COX-2 é a principal fonte de prostanoides nos processos inflamatórios e no câncer. Contudo, essa distinção é sobremodo simplista; há processos fisiológicos e fisiopatológicos nos quais cada uma dessas enzimas está particularmente envolvida e outros em que ambas funcionam de forma coordenada. Por exemplo, a COX-2 endotelial é a fonte primária das prostaciclinas vasculares (PGI_2), enquanto os prostanoides derivados da COX-2 renal são importantes para o desenvolvimento normal dos rins e para a manutenção da função renal. Os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs; Capítulo 36) produzem seus efeitos terapêuticos por meio da inibição das COXs. A indometacina e o sulindaco apresentam discreta seletividade quanto à COX-1. Meclofenamato e ibuprofeno são aproximadamente equipotentes em relação a COX-1 e COX-2, enquanto celecoxibe = diclofenaco < rofecoxibe = lumiracoxibe < etoricoxibe na inibição da COX-2 (listados em ordem crescente de seletividade média). O ácido acetilsalicílico acetila e inibe ambas as enzimas de forma covalente. Doses mais baixas (< 100 mg/dia) inibem preferencialmente, mas não exclusivamente, a COX-1 plaquetária, enquanto doses maiores inibem COX-1 e COX-2 sistêmicas.

Tanto a COX-1 quanto a COX-2 promovem a captação de duas moléculas de oxigênio por meio de ciclização do ácido araquidônico para produzir C_9–C_{15} endoperóxido C_{15} hidroperóxido (Figura 18-2). Esse produto é a PGG_2, rapidamente modificada pela porção peroxidase da enzima COX com a adição de um grupo hidroxila na posição 15 essencial para sua atividade biológica. Esse produto é a PGH_2. Ambas as endoperoxidases são altamente instáveis. As famílias análogas — PGH_1, PGH_2 e todos os seus produtos — derivam, respectivamente, dos ácidos homo-γ-linoleico e eicosapentaenoico.

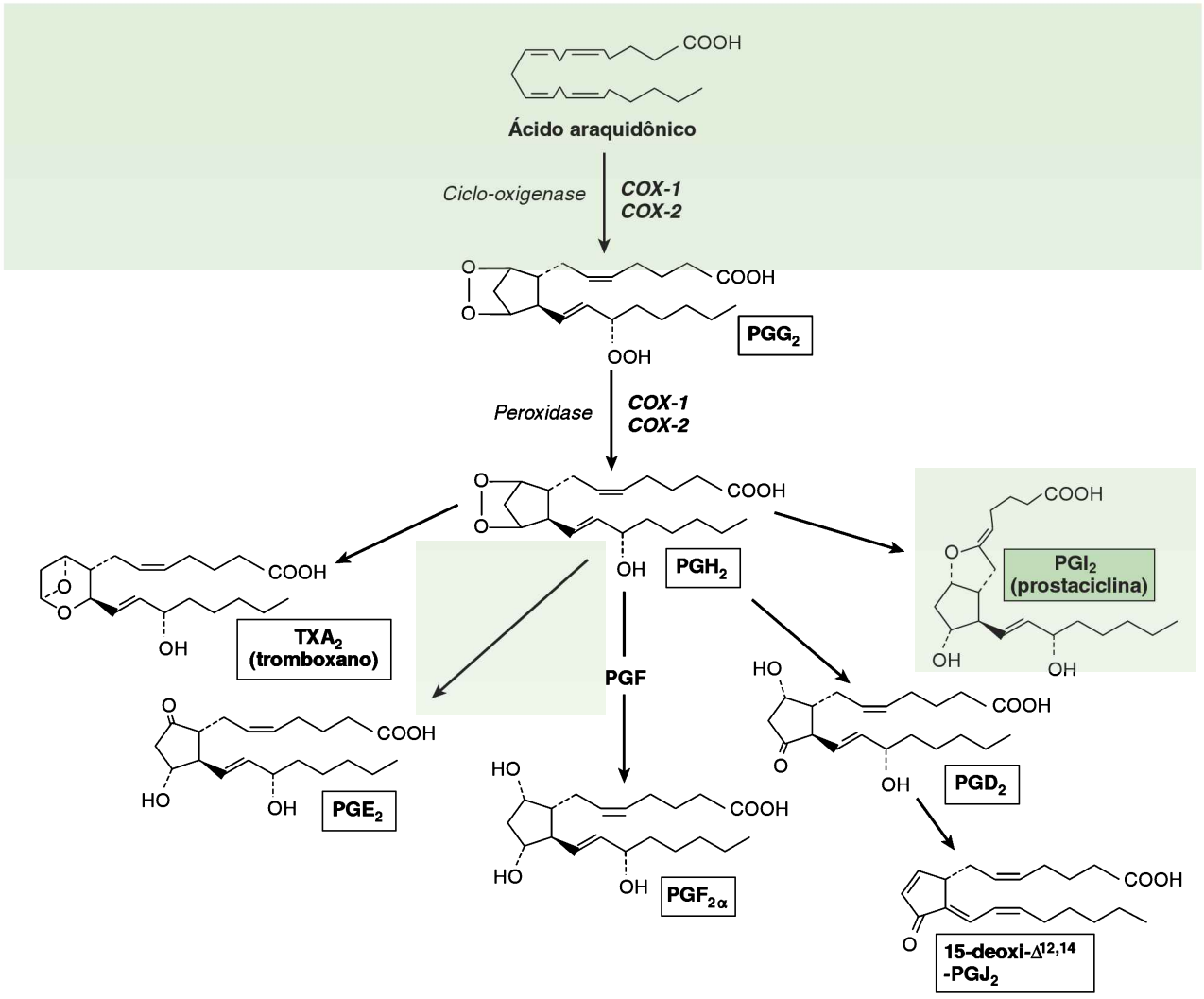


FIGURA 18-2 Biossíntese de prostanoide. Os nomes dos compostos estão contidos nos boxes.

Prostaglandinas, tromboxano e prostaciclina, cujo conjunto recebe a denominação de prostanoides, são produzidos a partir da PGH_2 por meio da ação a jusante de isomerases e sintases. Essas enzimas terminais são expressas nas células de forma relativamente específica, de modo que cada célula produz um ou dois prostanoides dominantes. As prostaglandinas diferem entre si de duas formas: (1) nos substituintes do anel pentano (indicado pela última letra, p. ex., E e F para PGE e PGF) e (2) no número de ligações covalentes nas cadeias laterais (indicado pelo subscrito, p. ex., PGE_1 e PGE_2). A PGH_2 é metabolizada pelas sintases de prostaciclina, tromboxano e PGF (PGIS, TXAS e PGFS), respectivamente, a PGI_2, TXA_2 e $PGF_{2\alpha}$. Duas outras enzimas, 9,11-endoperóxido redutase e 9-cetorredutase, realizam a síntese de $PGE_{2\alpha}$, respectivamente a partir de PGH_2 e PGE_2. Já foram identificadas três sintases de PGE_2: a PGES-1 microssomal (m), a mais rapidamente indutível PGES-2m, e a PGES citossólica. Há duas isoformas distintas de PGDS, a PGDS tipo lipocalina e a PGDS hematopoiética.

Diversos produtos de aracdonato atualmente são usados na clínica diária. O **alprostadil** (PGE_1) pode ser usado para relaxamento de musculatura lisa e manutenção da patência do canal arterial em neonatos que aguardam por cirurgia cardíaca e para tratamento da impotência. O **misoprostol**, um derivado da PGE_1, é uma prostaglandina citoprotetora usada na prevenção de úlcera péptica e, em combinação com mifepristona (RU-486), para interrupção precoce de gravidez. A **PGE_2** e a **PGF_2** são usadas em obstetrícia para indução do trabalho de parto. A **latanoprosta** e diversos compostos similares são derivados ativos de $PGF_{2\alpha}$ de uso tópico em oftalmologia para tratamento de glaucoma de ângulo aberto. A **prostaciclina** (PGI_2, epoprostenol) é sintetizada sobretudo pelo endotélio vascular e consiste em um vasodilatador potente e inibidor da agregação plaquetária. É usada clinicamente no tratamento de hipertensão pulmonar e hipertensão portopulmonar. O **tromboxano** (TXA_2) apresenta efeitos indesejáveis (agregação plaquetária, vasoconstrição). Em função disso, foram desenvolvidos antagonistas dos receptores e inibidores da síntese de TXA_2 para tratamento de doenças cardiovasculares, embora (com exceção do ácido acetilsalicílico) não se tenha estabelecido seu papel na clínica diária.

Todos os produtos da COX de ocorrência natural são rapidamente metabolizados a produtos inativos por hidratação (a PGI_2 e TXA_2) ou por oxidação do grupo hidroxila-chave na posição 15 da cetona correspondente pela enzima 15-hidroxi prostaglandina desidrogenase (15-PGDH) após captação celular via um polipeptídeo orgânico transportador de ânion (OATP 2A1). O metabolismo adicional é feito por redução em Δ^{13}, β-oxidação e ω-oxidação. Os metabólitos inativos podem ser dosados no sangue e na urina por imunoensaio ou espectrometria de massa como medida da síntese *in vivo* dos compostos relacionados.

Produtos da lipoxigenase

O metabolismo do AA pelas **5-, 12- e 15-lipoxigenases (LOX)** resulta na produção dos ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs), rapidamente convertidos a derivados hidroxi (HETEs) e leucotrienos (Figura 18-3). Os leucotrienos mais pesquisados são aqueles produzidos pela 5-LOX presente em leucócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos-macrófagos) e em outras células inflamatórias como mastócitos e células dendríticas. Essa via desperta grande interesse, uma vez que está associada a asma, choque anafilático e doenças cardiovasculares. A estimulação dessas células aumenta o Ca^{2+} intracelular e libera aracdonato; a incorporação de oxigênio molecular pela 5-LOX, associada à **proteína ativadora de 5-LOX (FLAP)**, dá origem ao epóxido instável leucotrieno A_4 (LTA_4). Este intermediário é convertido a di-hidroxi leucotrieno B_4 (LTB_4), por meio da ação da LTA_4 hidrolase, ou é conjugado com glutationa para formar leucotrieno C_4 (LTC_4) sob ação da LTC_4 sintase. A degradação em sequência na porção glutationa por peptidases produz LTD_4 e LTE_4. Esses três produtos, LTC_4, D_4 e E_4, são denominados leucotrienos cisteínicos. Embora os leucotrienos sejam produzidos predominantemente nos leucócitos, outras células (p. ex., células endoteliais) que expressam enzimas a jusante da 5-LOX/FLAP podem recolher e converter LTA_4 derivada de leucócitos em um processo denominado biossíntese transcelular. Também foi demonstrada a possibilidade de formação transcelular de prostaglandinas; as células endoteliais, por exemplo, podem usar PGH_2 plaquetária para formar PGI_2.

LTC_4 e **LTD_4** são broncoconstritores potentes identificados como os principais componentes da **substância de reação**

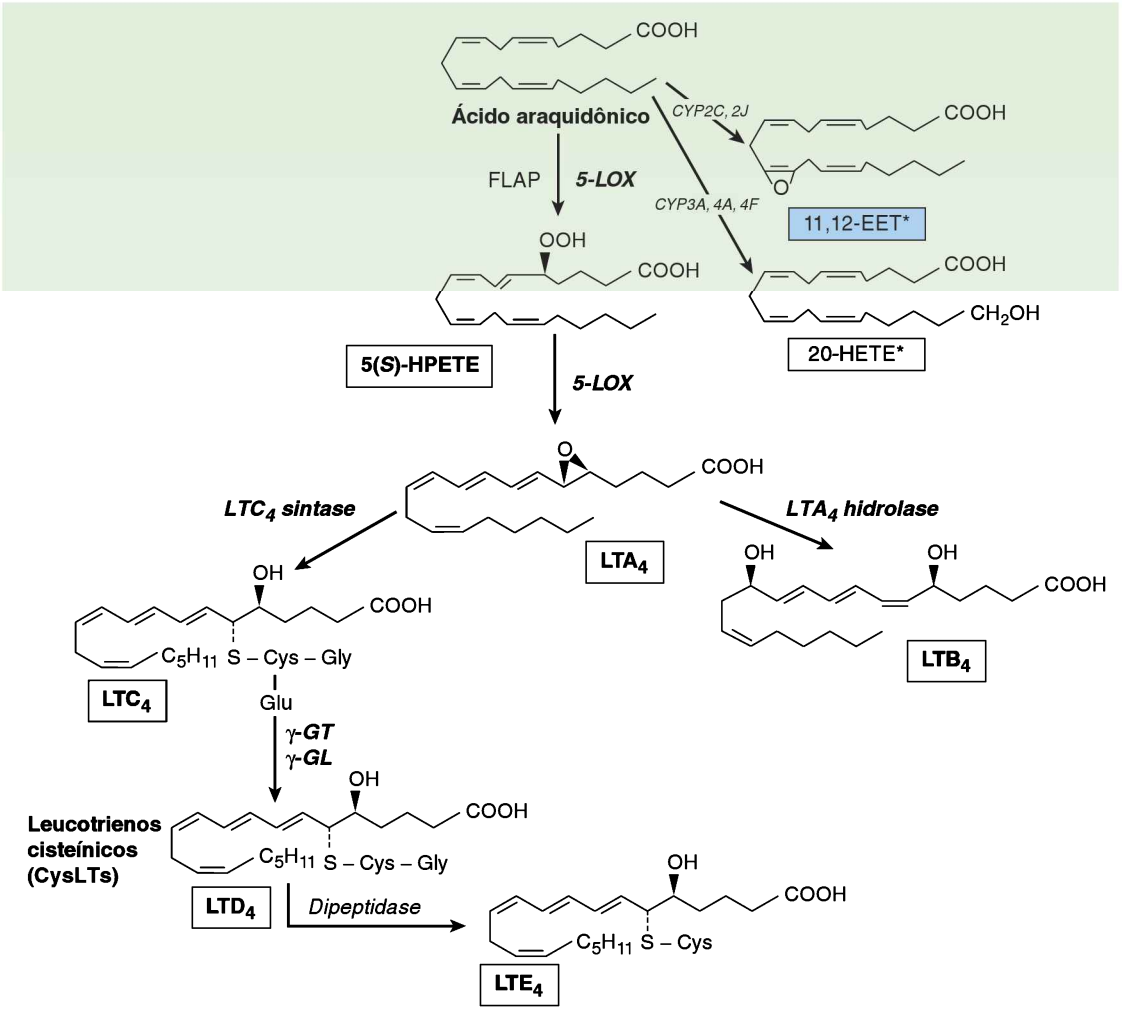


FIGURA 18-3 Biossíntese de leucotrieno (LT). LTC_4, LTD_4 e LTE_4 são conhecidos coletivamente como LTs cisteínicos (Cys). FLAP, proteína ativadora de 5-LOX; GT, glutamil transpeptidase; GL, glutamil leucotrienase. * Entre os produtos adicionais estão 5,6-, 8,9- e 14,15-EET; 19-, 18-, 17- e 16-HETE.

lenta da anafilaxia (SRS-A), secretada na asma e na anafilaxia. Há quatro abordagens atuais para o desenvolvimento de fármacos antileucotrienos: inibidores da enzima 5-LOX, antagonistas dos receptores de leucotrienos, inibidores da FLAP e inibidores da fosfolipase A_2.

LTA_4, o principal produto da 5-LOX, pode ser convertido *in vitro* nas plaquetas por meio da estimulação apropriada via 12-LOX para formar as **lipoxinas** LXA_4 e LXB_4. Esses mediadores também podem ser produzidos por meio do metabolismo pela 5-LOX da 15-HETE, o produto do metabolismo pela 15-LOX-2 do ácido araquidônico. A 12-LOX-1 prefere o ácido linoleico como substrato para a formação do ácido 15S-hidroxioctadecadienoico. O isômero estereoquímico, 15(*R*)-HETE, pode ser formado a partir da ação da acetilação da COX-2 pelo ácido acetilsalicílico e transformada nos leucócitos sob a ação da 5-LOX em 15-epi-LXA_4 ou em 15-epi-LXB_4, as chamadas lipoxinas desencadeadas por ácido acetilsalicílico. As lipoxinas e epilipoxinas sintéticas têm ação anti-inflamatória quando aplicadas *in vivo*. Embora esses compostos possam ser formados *in vitro* a partir de substratos endógenos e, quando sintetizadas, apresentem efeitos biológicos potentes, a importância dos compostos endógenos na biologia humana *in vivo* permanece mal definida. A 12-HETE, um produto da 12-LOX, também pode sofrer rearranjo molecular catalisado para formar os ácidos epóxi-hidroxieicosatrienoicos denominados **hepoxilinas**. Foram relatados efeitos pró-inflamatórios das hepoxilinas sintéticas, embora sua relevância biológica não tenha sido esclarecida.

As LOXs localizadas nas células epidérmicas são distintas das enzimas "convencionais" — o ácido araquidônico e o ácido linoleico aparentemente não são os substratos naturais da LOX epidérmica. O acúmulo de 12(*R*)-HETE na epiderme consiste em uma característica da psoríase e da ictiose, e os inibidores da 12(*R*)-HETE estão sendo investigados com vistas ao tratamento dessas doenças proliferativas da pele.

Produtos da epoxigenase

Isoenzimas específicas das mono-oxigenases microssomais do citocromo P450 convertem o AA aos ácidos hidroxi ou epoxieicosatrienoicos (Figuras 18-1 e 18-3). Os produtos são 20-HETE, gerado pelas hidroxilases CYP (CYP3A, 4A e 4F) e os ácidos 5,6-, 8,9-, 11,12- e 14,15-epoxieicosatrienoicos (EETs), gerados pelas epoxigenases CYP (2J, 2C). Sua biossíntese pode ser alterada por fatores farmacológicos, nutricionais e genéticos capazes de afetar a expressão do P450. As ações biológicas dos EETs são reduzidas por sua conversão aos correspondentes, e biologicamente menos ativos, ácidos di-hidroxieicosatrienoicos (DHETs) por meio da ação da epóxido hidrolase solúvel (sEH). Diferentemente das prostaglandinas, as EETs podem ser esterificadas a fosfolipídeos que passam a atuar como sítios de armazenamento. Proteínas intracelulares ligadoras de ácidos graxos promovem a captação de EET para dentro das células e incorporam-no em fosfolipídeos, tornando-o disponível para a sEH. Os EETs são sintetizados nas células endoteliais e produzem vasodilatação em diversos leitos vasculares por meio da ativação dos canais de alta condutância de K^+ ativados por Ca^{2+} dos músculos lisos. Com isso, ocorre hiperpolarização de células musculares lisas, vasodilatação e redução da pressão arterial. Há evidências substanciais de que os EETs funcionam como **fator hiperpolarizante derivado de endotélio**, em particular na circulação coronariana. Em consequência, há interesse no estudo de inibidores da sEH como possíveis agentes antitrombóticos e anti-hipertensivos. Uma exceção à resposta vasodilatadora geral aos EETs é a vasculatura pulmonar onde ocorre vasoconstrição. Não foi esclarecido se esta atividade dos EETs será um fator limitante à utilização clínica dos inibidores da sEH. A sub-regulação da sEH pulmonar talvez contribua para a hipertensão pulmonar. Também foram relatadas ações anti-inflamatória, antiapoptótica e pró-angiogênica dos EETs.

Isoeicosanoides

Os isoeicosanoides, uma família de isômeros eicosanoides, são formados por reação não enzimática por ação direta com base em radical livre no AA e substratos lipídicos relacionados. Os isoprostanos são estereoisômeros da prostaglandina. Como as prostaglandinas podem ter muitos centros assimétricos, têm potencial para um grande número de estereoisômeros. Não há necessidade de COX para a formação de isoprostanos e sua inibição pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs não deve afetar a via do isoprostano. O mecanismo primário de epimerização é a peroxidação do aracdonato por radicais livres. A peroxidação ocorre enquanto o ácido araquidônico ainda está esterificado à membrana fosfolipídica. Assim, diferentemente das prostaglandinas, esses estereoisômeros são "armazenados" como parte da membrana. São então clivados por fosfolipases, circulam e são excretados na urina. Os isoprostanos estão presentes em quantidades relativamente grandes (dez vezes mais no sangue e na urina do que as prostaglandinas derivadas da COX). São vasoconstritores potentes quando administrados no leito vascular renal e em outros leitos vasculares e podem ativar receptores prostanoides. Também modulam outros aspectos da função vascular, inclusive adesões leucocitárias e plaquetárias e angiogênese. Especula-se que talvez contribuam para a fisiopatologia da resposta inflamatória por via insensível aos inibidores da COX. Uma dificuldade específica na avaliação das prováveis propriedades biológicas dos isoprostanos — e foi demonstrado que diversos desses isoprostanos servem como ligantes incidentais a receptores de prostaglandina — é que, enquanto há necessidade de concentrações elevadas de um isoprostano em particular para se desencadear uma resposta, múltiplos compostos são formados concomitantemente *in vivo* sob condições de estresse oxidativo. Foram descritos análogos de leucotrienos e isômeros de EET.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS EICOSANOIDES

MECANISMOS E EFEITOS DOS EICOSANOIDES

Mecanismos receptores

Em razão de sua meia-vida curta, os eicosanoides atuam sobretudo de formas autócrina e parácrina, ou seja, na proximidade de seu local de síntese, e não como hormônios circulantes. Estes ligantes ligam-se a receptores na superfície celular, e a especificidade farmacológica é dada por densidade e tipo de receptor nas diferentes células (Figura 18-4). Identificou-se um único gene para os receptores PGI_2 (IP), $PGF_{2\alpha}$ (FP) e TXA_2 (TP), ao mesmo tempo em que foram clonados quatro

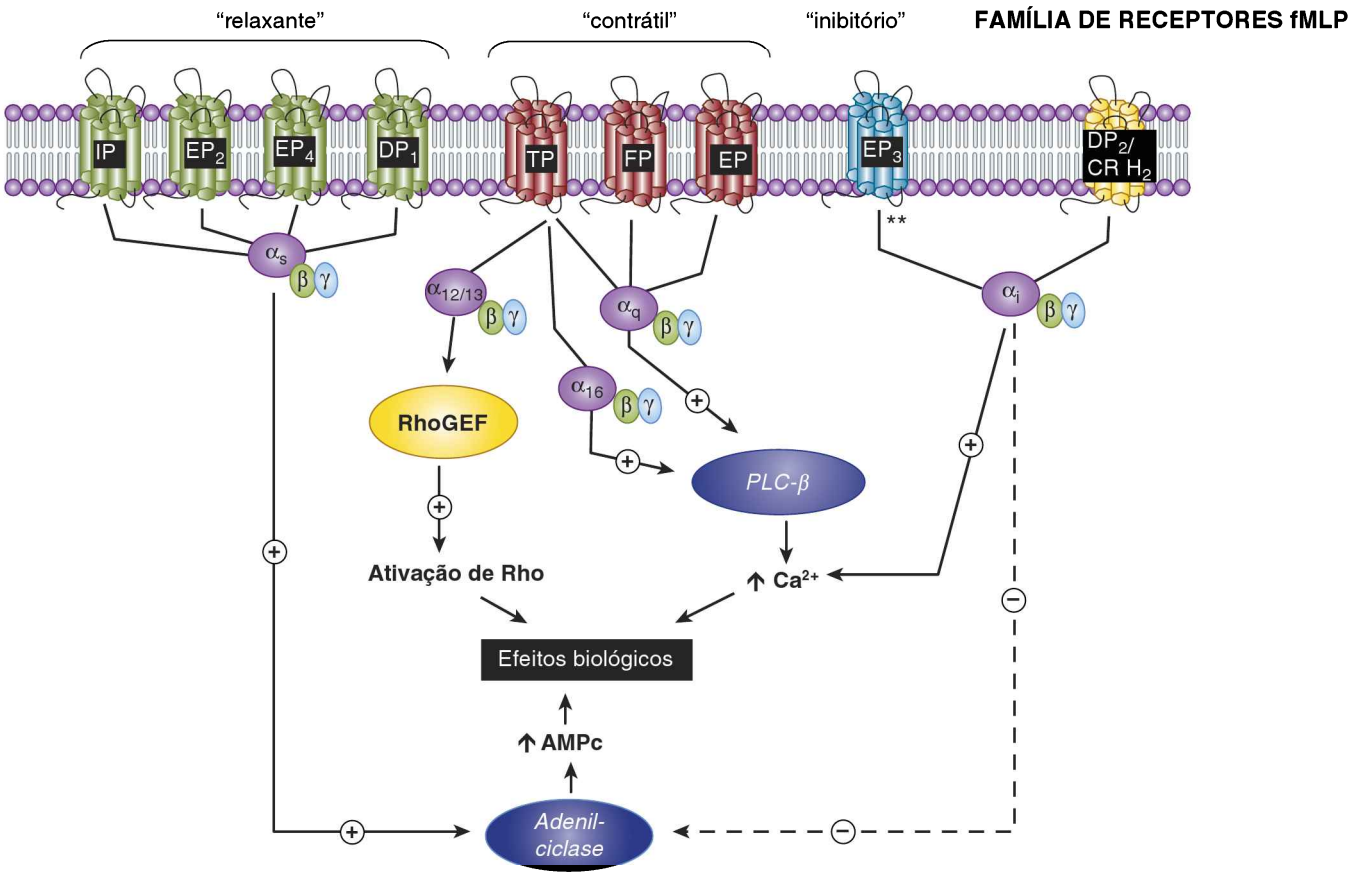


FIGURA 18-4 Receptores prostanoides e suas vias de sinalização. fMLP, N-formilmetionina-leucil-fenilalanina, um pequeno peptídeo receptor; PLC-β, fosfolipase C-β. Todos os receptores apresentados são do tipo sete segmentos transmembrana acoplados à proteína G. Os termos "relaxante", "contrátil" e "inibitório" referem-se à caracterização filogenética de seus efeitos primários. ** Todas as isoformas de EP_3 são acopladas por meio de G_i, mas algumas também podem ser ativadas pelas vias de G_s ou $G_{12/13}$. RhoGEF, fator de troca do nucleotídeo guanina-Rho. Para mais detalhes, ver texto.

diferentes para os receptores PGE_2 (EPs 1 a 4) e dois para os receptores PGD_2 (DP_1 e DP_2). Podem surgir isoformas adicionais de receptores TP (α e β), FP (A e B) e EP_3 (I, II, III, IV, V e VI, e, e f) humanos por meio de união diferencial de mRNA. Há dois receptores de LTB_4 (BLT_1 e BLT_2) e leucotrienos cisteínicos ($cysLT_1$ e $cysLT_2$). O receptor de formil peptídeo (fMLP)-1 pode ser ativado pela lipoxina A4, sendo consequentemente denominado receptor ALX. Todos esses receptores são do tipo acoplado à proteína G; as propriedades dos receptores mais estudados estão listadas na Tabela 18-1.

Os receptores EP_2, EP_4, IP e DP_1 ativam a adenilciclase via G_s. Isso provoca aumento na concentração intracelular de AMPc, que, por sua vez, ativa proteinocinases específicas (ver Capítulo 2). EP_1, FP e TP ativam o metabolismo de fosfatidilinositol, levando à formação de trifosfato de inositol, com subsequente mobilização dos estoques de Ca^{2+} e aumento do Ca^{2+} intracelular livre. A TP também se acopla a diversas proteínas G, inclusive $G_{12/13}$ e G_{16}, para estimular pequenas vias de sinalização da proteína G, podendo ativar ou inibir a adenililciclase, respectivamente via G_s (TPα) ou G_i (TPβ). As isoformas de EP_3 podem se acoplar tanto para elevarem o cálcio intracelular quanto para aumentarem ou reduzirem o AMPc. O receptor DP_2 (também conhecido como molécula quimioatrativa receptora homóloga expressa sobre as células Th2, ou CRTh2), não relacionado com outros receptores prostanoides, é membro da superfamília dos receptores fMLP (N-formilmetionina-leucil-fenilalanina). Esse receptor é acoplado por uma proteína G do tipo G_i, levando à inibição da síntese de AMPc e ao aumento do Ca^{2+} em diversos tipos celulares.

A LTB_4 também produz liberação de trifosfato de inositol via receptor BLT_1, com ativação, desgranulação e geração de ânion superóxido nos leucócitos. O receptor BLT_2, de pequena afinidade com LTB_4 também se liga com afinidade razoável com 12(*S*)- e 12(*R*)-HETE, embora não tenha sido esclarecida a relevância biológica dessa observação. $CysLT_1$ e $cysLT_2$ unem-se a G_q, levando a aumento do Ca^{2+} intracelular. As pesquisas também localizaram G_i a jusante de $cysLT_2$. Um receptor-órfão, GPR17, liga-se a cysLTs e pode regular negativamente a função de $cysLT_1$, mas seu papel fisiológico não foi esclarecido. Conforme observado, as EETs promovem vasodilatação via ativação parácrina dos canais de potássio ativados por cálcio nas células musculares lisas, provocando hiperpolarização e relaxamento. Isso ocorre de forma consistente com a ativação de um receptor G_s-acoplado, embora não se tenha identificado ainda um receptor específico para EET. EETs também podem atuar de forma autócrina, ativando diretamente canais potenciais de receptores endoteliais transitórios e produzindo hiperpolarização endotelial transferida às células musculares lisas por junções

TABELA 18-1 Receptores eicosanoides[1]

Receptor (humano)	Ligante endógeno	Ligantes secundários	Proteína G; segundo mensageiro	Principais fenótipos em camundongos nocaute
DP_1	PGD_2		G_s; ↑ AMPc	↓ Asma alérgica
DP_2, CRTH2	PGD_2	$15d\text{-}PGJ_2$	G_i; ↑$Ca^{2+}{}_i$, ↓ AMPc	↑ Inflamação alérgica das vias respiratórias ↓ Inflamação cutânea
EP_1	PGE_2	PGI_2	G_q; ↑ $Ca^{2+}{}_i$	↓ Carcinogênese do colo
EP_2	PGE_2		G_s; ↑ AMPc	Redução da ovulação e fertilização Hipertensão sensível ao sal
$EP_{3\ I, II, III, IV, V, VI\ e\ f}$	PGE_2		G_i; ↓ AMPc, ↑ $Ca^{2+}{}_i$	Resistência a pirógenos
			G_s; ↑ AMPc	↓ Inflamação cutânea aguda
			G_q; ↑PLC, ↑ $Ca^{2+}{}_i$	
EP_4	PGE_2		G_s; ↑ AMPc	↓ Massa/densidade óssea em camundongos idosos
				↑ Inflamação intestinal/resposta imune
				↓ Carcinogênese do colo
				Canal arterial patente
$FP_{A,B}$	$PGF_{2\alpha}$	isoPs	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	Parto malsucedido
IP	PGI_2	PGE_2	G_s; ↑ AMPc	↑ Resposta trombótica
				↑ Resposta à lesão vascular
				↑ Aterosclerose
				↑ Fibrose cardíaca
				Hipertensão sensível ao sal
				↓ Inflamação articular
$TP_{\alpha,\beta}$	TXA_2	isoPs	G_q, $G_{12/13}$, G_{16}; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$, ativação de Rho	↑ Tempo de sangramento
				↓ Resposta à lesão vascular
				↓ Aterosclerose
				↑ Sobrevida após transplante cardíaco alográfico
BLT_1	LTB_4		G_{16}, G_i; ↑$Ca^{2+}{}_i$, ↓AMPc	Alguma supressão da resposta inflamatória
BLT_2	LTB_4	12(*S*)-HETE	G_q-símile, G_i-símile, G_{12}-símile, ↑$Ca^{2+}{}_i$	Não conhecidos
		12(*R*)-HETE		
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4	LTE_4	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Resposta à permeabilidade vascular imune inata e adaptativa
				↑ Resposta inflamatória e fibrótica pulmonar
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4	LTE_4	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Resposta inflamatória e fibrótica pulmonar

[1] Quando apropriado, há indicação de variantes combinadas de receptores eicosanoides.

$Ca^{2+}{}_i$, cálcio intracelular. AMPc, 3′,5′-monofosfato cíclico de adenosina; PLC, fosfolipase C; isoPs, isoprostanos; $15d\text{-}PGJ_2$, 15-deoxi-$\Delta^{12,14}$-PGJ_2.

comunicantes ou íons de potássio. Não foram identificados receptores específicos de isoprostanos, e a relevância biológica de sua capacidade de atuação como ligantes incidentais nos receptores de prostaglandina não foi estabelecida.

Embora os prostanoides, desde que em concentração suficiente, sejam capazes *in vitro* de ativar receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), não foi comprovado se tais compostos ocorrem em concentrações suficientes para funcionarem como ligantes endógenos nucleares de receptores *in vivo*.

Efeitos de prostaglandinas e tromboxanos

Prostaglandinas e tromboxanos produzem efeitos principalmente sobre os músculos lisos da vasculatura, vias respiratórias e tratos gastrintestinal e reprodutivo. A contração dos músculos lisos é mediada pela liberação de cálcio, enquanto o efeito de relaxamento é mediado pela produção de AMPc. Muitos dos efeitos contráteis dos eicosanoides sobre os músculos lisos podem ser inibidos por meio da redução de cálcio extracelular ou pela utilização de agentes bloqueadores do canal de cálcio. Também são alvos importantes plaquetas e monócitos, rins, sistema nervoso central, terminais nervosos pré-sinápticos autonômicos, terminações nervosas sensoriais, órgãos endócrinos, tecido adiposo e olhos (o efeito sobre os olhos talvez envolva os músculos lisos).

A. Músculo liso

1. Vascular — O TXA_2 é um vasoconstritor potente. Também atua como mitógeno de células musculares lisas, sendo o único eicosanoide que demonstrou de forma convincente possuir tal efeito. O efeito mitogênico é potencializado por exposição das células musculares lisas à testosterona, que promove suprarregulação da expressão de TP nas células musculares lisas. A $PGF_{2\alpha}$ também atua como vasoconstritor, mas não como mitógeno de células musculares lisas. Outro vasoconstritor é o isoprostano 8-iso-$PGF_{2\alpha}$, conhecido também como $iPF_{2a}III$, que pode atuar pela via do receptor TP.

As prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente PGI_2 e PGE_2, produzem vasodilatação, aumentando o AMPc e reduzindo o cálcio intracelular no músculo liso, primariamente por via de receptores IP e EP_4. A PGI_2 vascular é sintetizada pelo músculo liso e pelas células endoteliais, e o maior contribuinte para as células endoteliais é a isoforma COX-2. Na microcirculação, o PGE_2 atua como vasodilatador produzido por células endoteliais. A PGI_2 inibe a proliferação de células musculares lisas, ação que pode ser de particular relevância nos casos de hipertensão pulmonar. A PGD_2 também atua como vasodilatador — sobretudo como mediador dominante do rubor induzido pelo fármaco redutor de lipídeos niacina —, embora o papel deste prostanoide no sistema cardiovascular continue sendo pesquisado.

2. Trato gastrintestinal — A maior parte das protaglandinas e dos tromboxanos ativa a musculatura lisa gastrintestinal. Os músculos longitudinais contraem-se ativados por PGE_2 (via EP_3) e $PGF_{2\alpha}$ (via FP), enquanto os músculos circulares são fortemente contraídos por $PGF_{2\alpha}$, fracamente pela PGI_2 e relaxados por PGE_2 (via EP_4). A administração de PGE_2 ou de $PGF_{2\alpha}$ resulta em cólica espasmódica (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides", adiante). Os leucotrienos também produzem efeitos contráteis poderosos.

3. Vias respiratórias — A musculatura lisa respiratória é relaxada por PGE_2 e PGI_2 e contraída por PGD_2, TXA_2 e $PGF_{2\alpha}$. As pesquisas feitas em camundongos nocaute de receptores DP_1 e DP_2 sugerem um papel importante para esse prostanoide na asma, embora os receptores DP_2 pareçam mais relevantes nas doenças alérgicas das vias respiratórias. Os leucotrienos cisteínicos também são broncoconstritores. Atuam principalmente sobre a musculatura lisa das vias respiratórias periféricas e são mil vezes mais potentes do que a histamina, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Também estimulam a secreção de muco brônquico e causam edema de mucosa. Ocorre broncospasmo em cerca de 10% dos indivíduos que utilizam AINEs, possivelmente em razão de desvio no metabolismo do aracdonato a partir do metabolismo da COX para formação de leucotrieno.

4. Sistema reprodutor — As ações das prostaglandinas sobre a musculatura lisa do sistema reprodutor serão discutidas adiante na seção D, "Órgãos reprodutores".

B. Plaquetas

A agregação plaquetária é muito afetada pelos eicosanoides. Baixas concentrações de PGE_2 estimulam (via EP_3) a agregação plaquetária, enquanto concentrações altas a inibem (via IP). PGD_2 e PGI_2 inibem a agregação, via aumento na produção de AMPc dependente, respectivamente, de DP_1- e IP-. Ao contrário de suas contrapartes humanas, as plaquetas de camundongos não expressam DP_1. O TXA_2 é o principal produto da COX-1, a única isoforma de COX expressa em plaquetas maduras. O TXA_2, ele próprio um agregador plaquetário, amplifica os efeitos de outros agonistas plaquetários mais potentes, como a trombina. A via sinalizadora do TP-G_q aumenta o Ca^{2+} intracelular e ativa a proteinocinase C, facilitando a agregação plaquetária e a biossíntese de TXA_2. A ativação de G_{12}/G_{13} induz a regulação da fosforilação da cadeia leve de miosina dependente de Rho/Rho-cinase, levando à alteração na forma das plaquetas. Mutações na TP humana foram associadas a distúrbios hemorrágicos leves. A ação *in vivo* do TXA_2 nas plaquetas é limitada pela PGI_2, que inibe a agregação plaquetária por todos os agonistas identificados. A biossíntese de TXA_2 derivada da COX-1 plaquetária aumenta quando há ativação e agregação das plaquetas e é irreversivelmente inibida pela administração crônica de ácido acetilsalicílico em doses baixas. Os metabólitos urinários da TXA_2 aumentam nas síndromes clínicas com ativação plaquetária como infarto do miocárdio e AVE. A COX-2 de macrófagos parece contribuir grosso modo com 10% do aumento na biossíntese de TXA_2 observada em tabagistas, enquanto os demais 90% são derivados na COX-1 plaquetária. A contribuição variável, presumivelmente de COX-2 de macrófagos, talvez seja insensível aos efeitos das doses baixas de ácido acetilsalicílico. Em um ensaio comparativo de doses altas e baixas de ácido acetilsalicílico, não se observou benefício adicional com aumento da dose; de fato, esse estudo, assim como as comparações indiretas a partir de ensaios controlados com placebo, sugerem uma relação inversamente proporcional entre dose e efeito, o que talvez reflita o aumento da inibição da síntese de PGI_2 com doses maiores de ácido acetilsalicílico.

C. Rins

Córtex e medula renais sintetizam prostaglandinas, a medula bem mais do que o córtex. A COX-1 é expressa sobretudo em tubos coletores e células mesangiais corticais e medulares,

endotélio arteriolar e células epiteliais da cápsula de Bowman. A COX-2 é restrita a células intersticiais da medula renal, mácula densa e segmento espesso do ramo ascendente cortical.

Os principais produtos eicosanoides nos rins são PGE_2 e PGI_2, seguidos por $PGF_{2\alpha}$ e TXA_2. O rim também sintetiza diversos ácidos hidroxieicosatetraenoicos, leucotrienos, produtos do citocromo P450 e epóxidos. As prostaglandinas têm papel importante na manutenção da pressão arterial e na regulação da função renal, particularmente em rins com funcionamento limítrofe e nos estados de contração volumétrica. Nessas circunstâncias, PGE_2 e PGI_2 derivadas da COX-2 mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular por meio de seu efeito vasodilatador local. Essas prostaglandinas também modulam a pressão arterial sistêmica por meio da regulação da excreção de água e sódio. Quando há aumento da ingestão de sal, observa-se aumento da expressão medular de COX-2 e mPGES-1. Os prostanoides derivados de COX-2 aumentam o fluxo sanguíneo medular e inibem a reabsorção tubular de sódio, enquanto os produtos derivados de COX-1 promovem excreção de sal nos tubos coletores. O aumento na depuração de água provavelmente resulta de uma atenuação da ação do hormônio antidiurético (ADH) sobre a adenilciclase. A perda de tais efeitos talvez esteja por trás da hipertensão sistêmica ou sensível ao sal com frequência associada à inibição da COX. Uma impressão equivocada comum — frequentemente encontrada na discussão sobre a toxicidade cardiovascular de fármacos como o rofecoxibe — é que a hipertensão secundária à administração de AINE seria de certo modo independente da inibição das prostaglandinas. Os diuréticos de alça, como a furosemida, produzem parte de seus efeitos estimulando a atividade da COX. No rim normal, esta estimulação aumenta a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Assim, a resposta do paciente ao diurético de alça diminui quando se administra concomitantemente um inibidor da COX (Capítulo 15).

Há uma instância adicional que torna mais complexos os efeitos das protaglandinas renais. Diferentemente da enzima medular, a expressão cortical da COX-2 aumenta com a redução da ingestão de sal, levando a aumento na liberação de renina. Com isso, há elevação da taxa de filtração glomerular e aumento na reabsorção de sódio, além de aumento da pressão arterial. Acredita-se que a PGE_2 estimula a liberação de renina por meio da ativação de EP_4 ou de EP_2. A PGI_2 também estimula a liberação de renina, o que talvez seja relevante para a manutenção da pressão arterial em condições de retração volumétrica e para a patogênese da hipertensão renovascular. A inibição da COX-2 talvez reduza a pressão arterial nesse cenário.

O TXA_2 produz vasoconstrição intrarrenal (e, talvez, um efeito semelhante ao do ADH), resultando em declínio da função renal. O rim normal sintetiza apenas pequenas quantidades de TXA_2. Entretanto, nas situações em que há infiltração de células inflamatórias nos rins (como glomerulonefrite e rejeição de transplante renal) as células inflamatórias (monócitos-macrófagos) liberam quantidades substanciais de TXA_2. Teoricamente, os inibidores do TXA_2 síntase ou os antagonistas dos receptores deveriam melhorar a função renal nesses pacientes, mas não existem fármacos desse tipo clinicamente disponíveis. A hipertensão arterial foi associada a aumento do TXA_2 e redução da síntese de PGI_2 e PGE_2 em alguns modelos animais, por exemplo, o modelo do rim de Goldblatt. Não se sabe se tais alterações são fatores primários contribuintes ou reações secundárias. De forma semelhante, relatou-se aumento na formação de TXA_2 em casos de nefrotoxicidade induzida por ciclosporina, mas sem que se tenha estabelecido relação causal. A $PGF_{2\alpha}$ pode aumentar a pressão arterial regulando a liberação de renina pelos rins. Embora haja necessidade de mais pesquisas, os antagonistas FP têm potencial como novos fármacos anti-hipertensivos.

D. Órgãos reprodutores

1. Sistema reprodutor feminino — Estudos realizados em animais demonstraram que a PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ são importantes em processos iniciais da reprodução, como ovulação, luteólise e fertilização. A musculatura uterina é contraída sob ação de $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 e baixas concentrações de PGE_2; a PGI_2 e altas concentrações de PGE_2 causam relaxamento. A $PGF_{2\alpha}$ e a oxitocina são essenciais para o desencadeamento do trabalho de parto. Os efeitos das prostaglandinas sobre a função uterina serão discutidos adiante ("Farmacologia clínica dos eicosanoides").

2. Sistema reprodutor masculino — A despeito da descoberta de prostaglandinas no líquido seminal e de seus efeitos uterotópicos, o papel das prostaglandinas no sêmen ainda é conjectural. A principal fonte dessas prostaglandinas é a vesícula seminal; a próstata, apesar do nome "prostaglandina", e os testículos sintetizam pequenas quantidades. Os fatores que regulam a concentração de prostaglandinas no líquido seminal humano não são conhecidos em detalhes, mas é certo que a testosterona promove a produção de prostaglandina. O tromboxano e os leucotrienos não foram encontrados no plasma seminal. Os homens com concentração pequena de prostaglandinas no líquido seminal são relativamente inférteis.

As prostaglandina com efeito relaxante sobre os músculos lisos, como a PGE_1, melhoram a ereção peniana, relaxando a musculatura lisa do corpo cavernoso (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides").

E. Sistemas nervosos central e periférico

1. Febre — A PGE_2 aumenta a temperatura corporal, predominantemente via EP_3, embora o EP_1 também seja importante, sobretudo quando administrado diretamente nos ventrículos cerebrais. $PGF_{2\alpha}$ e PGI_2 exógenos induzem febre, enquanto PGD_2 e TXA_2, não. Os pirógenos endógenos liberam interleucina-1 que, por sua vez, promove a síntese e a liberação de PGE_2. Esta síntese é bloqueada pelo ácido acetilsalicílico e por outros compostos antipiréticos.

2. Sono — Quando infundida nos ventrículos cerebrais a PGD_2 induz sono natural (confirmado por análise eletroencefalográfica) via ativação de receptores DP_1 e liberação secundária de adenosina. A infusão de PGE_2 no hipotálamo posterior inibe o sono.

3. Neurotransmissão — Os compostos de PGE inibem a liberação de norepinefrina (noradrenalina) pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares. Além disso, os AINEs aumentam a liberação de norepinefrina *in vivo*, sugerindo que as prostaglandinas possam exercer papel fisiológico nesse processo. Assim, a vasoconstrição observada durante o tratamento com inibidores da COX pode, em parte, ser causada por aumento na liberação de norepinefrina, bem como por inibição da síntese endotelial de vasodilatadores, como PGE_2 e PGI_2. A PGE_2 e PGI_2 sensibilizam as terminações nervosas periféricas para estímulos dolorosos, aumentando a excitabilidade da membrana terminal. As prostaglandinas também modulam a dor no nível

central. A COX-1 e COX-2 são expressas na medula espinal e liberam prostaglandinas em resposta a estímulos dolorosos periféricos. PGE_2 e, talvez, PGD_2, PGI_2 e $PGF_{2\alpha}$ contribuem para a assim chamada sensibilização central, o aumento da excitabilidade dos neurônios do corno posterior da medula, que amplifica a intensidade da dor, amplia a região de percepção da dor e resulta em dor causada por estímulos normalmente inócuos.

F. Inflamação e imunidade

PGE_2 e PGI_2 são os principais prostanoides associados à inflamação. Ambos acentuam de forma marcante a formação de edema e a infiltração de leucócitos, promovendo o fluxo de sangue para a região inflamada. A PGE_2 e a PGI_2, por meio da ativação, respectivamente, de EP_2 e EP_1, aumentam a permeabilidade vascular e a infiltração de leucócitos. O TXA_2, por meio de sua ação como agonista plaquetário, aumenta as interações entre plaquetas e leucócitos. Embora provavelmente não sejam produzidas por linfócitos, as prostaglandinas talvez contribuam positiva ou negativamente para a função linfocitária. A PGE_2 e o TXA_2 talvez tenham papel relevante no desenvolvimento de linfócitos T, regulando a apoptose de timócitos imaturos. A PGE_2 suprime a resposta imunológica, inibindo a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos, deprimindo, assim, a resposta humoral. Também inibe a ação citotóxica de linfócitos T e a liberação de citosinas por linfócitos TH1 sensibilizados. A PGE_2 é capaz de interferir na diferenciação celular mieloide, promovendo os fenótipos de macrófagos supressores imunes tipo 2 e células supressoras mieloides. Tais efeitos provavelmente contribuem para o escape imune de tumores nos quais células infiltrantes derivadas mieloides apresentam fenótipos predominantemente do tipo 2. A PGD_2, o principal produto dos mastócitos, é um potente quimiotático para eosinófilos sobre os quais induz desgranulação e biossíntese de leucotrienos. A PGD_2 também induz quimiotaxia e migração de linfócitos TH2 sobretudo via ativação de DP_2, embora também se tenha comprovado participação do DP_1. Resta esclarecer como esses dois receptores coordenam as ações da PGD_2 nos processos inflamatórios e imunes. Um produto da degradação da PGD_2, o 15d-PGJ_2, em concentrações encontradas *in vivo*, também é capaz de ativar eosinófilos via receptor DP_2 (CRTH2).

G. Metabolismo ósseo

As prostaglandinas são encontradas em grande quantidade no tecido esquelético, sendo produzidas por osteoblastos e células hematopoiéticas adjacentes. O principal efeito das prostaglandinas (em especial da PGE_2 que atua sobre EP_4) *in vivo* é aumentar a renovação óssea, ou seja, estimular a reabsorção e formação de tecido ósseo. A supressão do receptor EP_4 em camundongos resulta em desequilíbrio entre reabsorção e formação de tecido ósseo, levando a balanço negativo de massa e densidade ósseas em animais mais velhos. As prostaglandinas medeiam os efeitos de forças mecânicas sobre os ossos e alterações na duração da inflamação óssea. A supressão do receptor EP_4 e a inibição da biossíntese de prostaglandinas foram ambas associadas à demora na ossificação de fraturas em estudos com animais. Os inibidores da COX também podem retardar a cicatrização de músculos esqueléticos, interferindo nos efeitos da prostaglandina sobre a proliferação, diferenciação e fibrose de miócitos em resposta a lesão. As prostaglandinas talvez contribuam para a perda óssea que ocorre com a menopausa; especula-se que os AINEs tenham valor terapêutico na osteoporose e na prevenção de perda óssea em idosas. Entretanto, não foram realizadas investigações controladas de tais intervenções terapêuticas. Os AINEs, particularmente aqueles com efeito inibitório específico para COX-2, retardaram a consolidação óssea em modelos experimentais com fratura.

H. Olhos

Os derivados da PGE e da PGF reduzem a pressão intraocular. O mecanismo de ação não foi esclarecido, mas provavelmente envolve aumento do efluxo de humor aquoso da câmara anterior pela via uveoescleral (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides").

I. Câncer

Tem havido muito interesse na investigação do papel das prostaglandinas e, particularmente, da via da COX-2, no desenvolvimento de doenças malignas. A inibição farmacológica ou supressão genética da COX-2 inibe a formação de tumores em modelos de câncer de colo, mama, pulmão, entre outros. Em estudos epidemiológicos de grande, porte observou-se que a utilização incidental de AINEs esteve associada à redução significativa do risco relativo desses e de outros cânceres. O uso crônico de ácido acetilsalicílico em dose baixa não parece ter produzido impacto substancial sobre a incidência de câncer; contudo, foi associado à redução da mortalidade por câncer em diversos trabalhos. Em pacientes com polipose familiar do colo, os inibidores da COX foram associados à redução significativa da formação de pólipos. Os polimorfismos na COX-2 foram associados a aumento do risco de alguns cânceres. Diversos trabalhos sugeriram que a expressão de COX-2 está associada a marcadores de progressão tumoral no câncer de mama. No tecido mamário de camundongos, a COX-2 é oncogênica, enquanto o uso de AINE foi associado à redução do risco de câncer de mama em mulheres, especialmente de tumores positivos para receptor hormonal. Apesar dos dados favoráveis à hipótese de que COX-2 seja a fonte predominante de prostaglandinas oncogênicas, não foram realizados ensaios clínicos randomizados para determinar se a inibição específica da COX-2 produz efeitos antioncogênicos superiores aos dos AINEs não seletivos. Na realidade, dados obtidos em modelos animais e estudos epidemiológicos em seres humanos são consistentes com um papel da COX-1, assim como de COX-2 na produção de prostanoides oncogênicos.

A PGE_2, considerada o principal prostanoide oncogênico, facilita a iniciação, progressão e metástase tumorais por meio de diversos efeitos biológicos, aumentando a invasividade celular e modulando a imunossupressão. Em tumores, é evidente a maior expressão de mPGES-1, e estudos pré-clínicos corroboraram a possibilidade de uso de inibidores da mPGES-1 para quimioprevenção ou tratamento. Nos tumores, níveis reduzidos de OATP2A1 e 15-PGDH, que medeiam, respectivamente a captação celular e a inativação metabólica da PGE_2, provavelmente contribuem para manter a atividade da PGE_2. Os papéis pró e antioncogênico de outros prostanoides continuam sendo investigados, e o TXA_2 surge como outro provável mediador pró-carcinogênico, com origem na COX-2 de macrófagos ou na COX-1 de plaquetas. As pesquisas realizadas com camundongos sem receptores EP_1, EP_2 ou EP_4 confirmam redução da doença em diversos modelos carcinogênicos. Por outro lado o EP_3 não tem este papel e pode, inclusive, ter participação protetora contra alguns cânceres. A transativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) foi associada à atividade oncogênica da PGE_2.

Efeitos da lipoxigenase e metabólitos derivados do citocromo P450

As ações das lipoxigenases geram compostos capazes de regular respostas celulares específicas importantes para a inflamação e para a imunidade. Os metabólitos do citocromo P450 afetam as funções de transporte do néfron diretamente ou via metabolismo de compostos ativos (ver adiante). As funções biológicas das diversas formas de ácidos hidroxi e hidroxiperoxieicosaenoicos são em grande parte desconhecidas, mas sua potência farmacológica é impressionante.

A. Células sanguíneas e inflamação

O LTB_4, atuando no receptor BLT_1, é um quimiotáxico potente para linfócitos T, eosinófilos, monócitos e, possivelmente, mastócitos; os leucotrienos cisteínicos são quimiotáxicos potentes para eosinófilos e linfócitos T. Os leucotrienos cisteínicos também podem gerar conjuntos distintos de citosinas por meio da ativação de $cysLT_1$ e $cysLT_2$ de mastócitos. Em maiores concentrações, esses leucotrienos também estimulam aderência e desgranulação de eosinófilos com liberação de citosina ou quimiocina e formação de radicais livres. Os leucotrienos cisteínicos também contribuem para a inflamação, aumentando a permeabilidade endotelial e promovendo, assim, a migração de células inflamatórias ao local de inflamação. Os leucotrienos foram implicados na patogênese da inflamação, especialmente em doenças crônicas, como asma e doença inflamatória intestinal.

As lipoxinas têm efeitos diversos sobre leucócitos, inclusive ativação de monócitos e macrófagos e inibição de neutrófilos e eosinófilos, e ativação de linfócitos. Ambas as lipoxinas A e B inibem a citotoxicidade de linfócitos destruidores (*killer*) naturais.

B. Coração e músculos lisos

1. Cardiovascular — Em baixas concentrações, o 12(*S*)-HETE estimula a proliferação e a migração de músculo liso vascular; talvez tenha importância na proliferação miointimal, que ocorre após lesão vascular, como a causada por angioplastia. Seu estereoisômero, 12(*R*)-HETE não possui efeito quimiotáxico, mas sim efeito inibidor potente da Na^+/K^+-ATPase na córnea. LTC_4 e LTD_4 reduzem a contratilidade do miocárdio e o fluxo sanguíneo coronariano, levando à depressão do miocárdio. As lipoxinas A e B produzem efeito vasoconstritor coronariano *in vitro*. Além de sua ação vasodilatadora, os EETs podem reduzir a hipertrofia cardíaca, assim como a proliferação e migração de músculo liso vascular nos leitos sistêmico e pulmonar.

2. Gastrintestinal — As células epiteliais do colo humano sintetizam LTB_4, um quimiotáxico para neutrófilos. A mucosa colônica de pacientes com doença inflamatória intestinal contém quantidades substancialmente aumentadas de LTB_4.

3. Vias respiratórias — Os leucotrienos cisteínicos, em particular LTC_4 e LTD_4, são broncoconstritores potentes e causam aumento da permeabilidade microvascular, exsudação de plasma e secreção de muco nas vias respiratórias. Há controvérsia acerca de diferenças no padrão e na especificidade dos receptores de leucotrienos em animais e seres humanos. No pulmão humano, não foram encontrados receptores específicos de LTC_4, mas sim receptores com alta e baixa afinidade com LTD_4.

C. Sistema renal

Existem evidências substanciais de que os produtos da epoxigenase participam da regulação da função renal, embora seu papel exato no rim humano não tenha sido esclarecido. Tanto 20-HETE quanto os EETs são produzidos no tecido renal. O 20-HETE, um potente bloqueador dos canais de K^+ ativados por Ca^{2+} da musculatura lisa, que provoca vasoconstrição de artérias renais, foi implicado na patogênese da hipertensão arterial. Há trabalhos indicativos de efeito anti-hipertensivo dos EETs em razão de suas ações vasodilatadora e natriurética. Os EETs aumentam o fluxo sanguíneo renal e talvez atuem como protetores contra danos inflamatórios nos rins, reduzindo a infiltração de macrófagos nos glomérulos. Inibidores da epóxido hidrolase solúvel, que prolongam a atividade biológica dos EETs, estão sendo desenvolvidos como possíveis fármacos anti-hipertensivos. Estudos *in vitro* e trabalhos em modelos animais corroboram a utilização da epóxido hidrolase solúvel com alvo para controle da pressão arterial, embora a possibilidade de causar vasoconstrição pulmonar e de atuar como promotor tumoral por meio de atividade antiaproptótica impliquem investigação meticulosa.

D. Miscelânea

Os efeitos desses produtos sobre os órgãos reprodutores não foram esclarecidos. De forma semelhante, ações sobre o sistema nervoso foram sugeridas, mas não confirmadas. O 12-HETE estimula a liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal e medeia parte da liberação de aldosterona via angiotensina II, mas não do hormônio adrenocorticotrópico. Em concentrações muito baixas, o LTC_4 aumenta a concentração de epóxidos derivados de aracdonato, aumentando o hormônio luteinizante (LH) e a sua liberação por células isoladas da hipófise anterior de ratos.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE EICOSANOIDE

Os corticosteroides bloqueiam todas as vias conhecidas de síntese de eicosanoides, talvez, em parte, estimulando a síntese de diversas proteínas inibidoras, denominadas coletivamente anexinas ou lipocortinas. Elas inibem a atividade da fosfolipase A_2, provavelmente interferindo na ligação de fosfolipídeos e, assim, impedindo a liberação de ácido araquidônico.

Os AINEs (p. ex., **indometacina**, **ibuprofeno**; ver Capítulo 36) bloqueiam a formação de prostaglandina e de tromboxano, inibindo de modo irreversível a atividade da COX. Os AINEs tradicionais não são seletivos quanto à COX-1 ou COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2, desenvolvidos mais recentemente, variam — assim como os fármacos mais antigos — no grau de seletividade. De fato, há variabilidade considerável entre (e nos) indivíduos na seletividade obtida pela mesma dose do mesmo AINE. O ácido acetilsalicílico é um inibidor irreversível da COX. Nas plaquetas, que não possuem núcleo, a COX-1 (a única isoforma expressa em plaquetas maduras) não pode ser restaurada via biossíntese proteica, resultando em inibição prolongada da biossíntese de TXA_2.

Estão sendo estudados antagonistas e agonistas dos receptores EP para tratamento de fratura óssea e osteoporose, enquanto antagonistas do receptor TP estão sendo investigados no tratamento de síndromes cardiovasculares. A inibição direta da biossíntese de PGE_2 por meio de inibição seletiva da

isoforma indutível mPGES-1 também vem sendo investigada quanto à possível eficácia terapêutica para dor e inflamação, doença cardiovascular e quimioprevenção de câncer.

Embora sejam menos efetivos do que os corticosteroides inalados, o inibidor da 5-LOX (**zileutona**) e os antagonistas seletivos do receptor $CysLT_1$ para leucotrienos (**zafirlucaste**, **montelucaste** e **pranlucaste**; ver Capítulo 20) são utilizados clinicamente para tratamento de asma leve a moderada. As crescentes evidências sobre a importância dos leucotrienos na doença cardiovascular expandiram as possíveis aplicações clínicas dos modificadores de leucotrienos. Foram publicados dados conflitantes de estudos realizados em animais em função do modelo de doença e da molécula-alvo (5-LOX *versus* FLAP) utilizados. Estudos genéticos em seres humanos demonstraram inicialmente uma ligação entre doença cardiovascular e polimorfismos nas enzimas da biossíntese de leucotrienos, particularmente na FLAP, em algumas populações. Entretanto, tais resultados não foram consubstanciados em trabalhos recentes de maior porte.

Os AINEs geralmente não inibem a atividade da lipoxigenase em concentrações que inibem a atividade da COX. De fato, ao inibir a conversão do ácido araquidônico por meio da via da COX, os AINEs podem causar mais substrato a ser metabolizado através da via da lipoxigenase, levando a um aumento da formação de leucotrienos inflamatórios. Mesmo entre as vias dependentes de COX, a inibição da síntese de um derivativo pode aumentar a síntese de um produto enzimaticamente relacionado. Portanto, estão sendo desenvolvidos fármacos capazes de inibir ambas, a COX e a lipoxigenase.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS EICOSANOIDES

Diversas abordagens foram usadas na aplicação clínica dos eicosanoides. Primeiro, foram desenvolvidos análogos de prostaglandinas naturais estáveis por via oral ou parenteral de ação prolongada (Figura 18-5). Segundo, foram desenvolvidos inibidores de enzimas e antagonistas de receptores para interferir na síntese ou nos efeitos dos eicosanoides. A descoberta da COX-2 como a principal fonte de prostanoides inflamatórios levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 em esforço para preservar as funções gastrintestinal e renal determinadas pela COX-1, reduzindo, assim, a toxicidade. Entretanto, é evidente que a acentuada redução na biossíntese de PGI_2 que ocorre com a inibição da COX-2 sem a inibição concorrente do TXA_2 derivado da COX-1 impede o bloqueio protetor sobre mediadores endógenos da disfunção cardiovascular e leva a aumento de eventos cardiovasculares em pacientes que utilizam inibidores seletivos da COX-2. Terceiro, esforços para modificar a dieta — para alterar os ácidos graxos poli-insaturados precursores dos fosfolipídeos da membrana celular e, assim, modificar a síntese de eicosanoides — são bastante usados com produtos vendidos sem receita médica e dietas, enfatizando o maior consumo de peixes de águas mas frias.

Sistema reprodutor feminino

Pesquisas realizadas em camundongos nocaute confirmaram participação de prostaglandinas na reprodução e no trabalho de parto. A $PGF_{2\alpha}$ derivada da COX-1 parece importante para a luteólise, consistente com parto retardado em camundongos com deficiência de COX-1. Uma interação complexa entre $PGF_{2\alpha}$ e oxitocina é essencial para o desencadeamento do trabalho de parto. Os camundongos com deficiência do receptor EP_2 apresentam defeito pré-implantação, subjacente a algumas das dificuldades de procriação observadas em nocautes para COX-2.

A. Abortamento

A PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ possuem ação ocitócica potente. A capacidade das prostaglandinas E e F e seus análogos de interromperem a gestação em qualquer estágio, promovendo contrações uterinas, foi adaptada para uso clínico corrente. Muitos trabalhos em todo o mundo confirmaram que a administração de prostaglandina interrompe de forma eficiente a gestação. Os fármacos são empregados para abortamento de primeiro e segundo trimestres e para preparo ou apagamento do colo uterino antes de aborto. Essas prostaglandinas parecem amolecer o colo uterino, aumentando os proteoglicanos e alterando as propriedades biofísicas do colágeno.

A **dinoprostona**, uma formulação sintética de PGE_2, é administrada por via vaginal com objetivo ocitócico. Nos EUA, o fármaco foi aprovado para indução de aborto no segundo trimestre de gestação, abortamento retido, mola hidatiforme benigna e apagamento do colo uterino para indução do parto em pacientes a termo ou próximas do termo.

A dinoprostona estimula as contrações uterinas ao longo da gravidez. À medida que a gestação evolui, o útero aumenta sua resposta contrátil, e o efeito contrátil da oxitocina também é potencializado. A dinoprostona também afeta diretamente a colagenase do colo uterino, produzindo seu amolecimento. A dose administrada por via vaginal penetra na circulação materna e uma pequena quantidade é absorvida diretamente pelo útero via colo e sistema linfático. A dinoprostona é metabolizada nos tecidos locais e em primeira passagem pelos pulmões (cerca de 95%). Os metabólitos são excretados principalmente pela urina. Sua meia-vida plasmática é de 2,5 a 5 minutos.

Para indução do parto, a dinoprostona é utilizada em gel (0,5 mg de PGE_2) ou em formulação com liberação controlada (10 mg de PGE_2) que *in vivo* libera PGE_2 na velocidade de 0,3 mg/hora ao longo de 12 horas. Uma vantagem da formulação de liberação controlada é a menor incidência de efeitos colaterais gastrintestinais (< 1%).

Com objetivos abortivos, a dosagem recomendada é 20 mg de dinoprostona em supositório vaginal, repetida com intervalos de 3 a 5 horas, de acordo com a resposta do útero. O período médio até o aborto é de 17 horas, mas em mais de 25% dos casos o abortamento é incompleto, necessitando de intervenção adicional.

Para amolecimento do colo uterino a termo, as formulações usadas são supositório vaginal de 10 mg de PGE_2 para aplicação única, ou gel vaginal de 0,5 mg de PGE_2 a ser administrado a cada 6 horas. O amolecimento do colo uterino para indução do parto reduz substancialmente o tempo para início do trabalho de parto e o período até o nascimento.

Associaram-se antiprogestinas (p. ex., **mifepristona**) a análogos sintéticos de PGE_1 com efeito ocitócico por via oral (**misoprostol**) para produzir abortamento precoce. Esse esquema está disponível nos EUA e na Europa (Capítulo 40). A facilidade de uso e a efetividade da associação despertou grande oposição em alguns locais. Os principais efeitos tóxicos são dor em

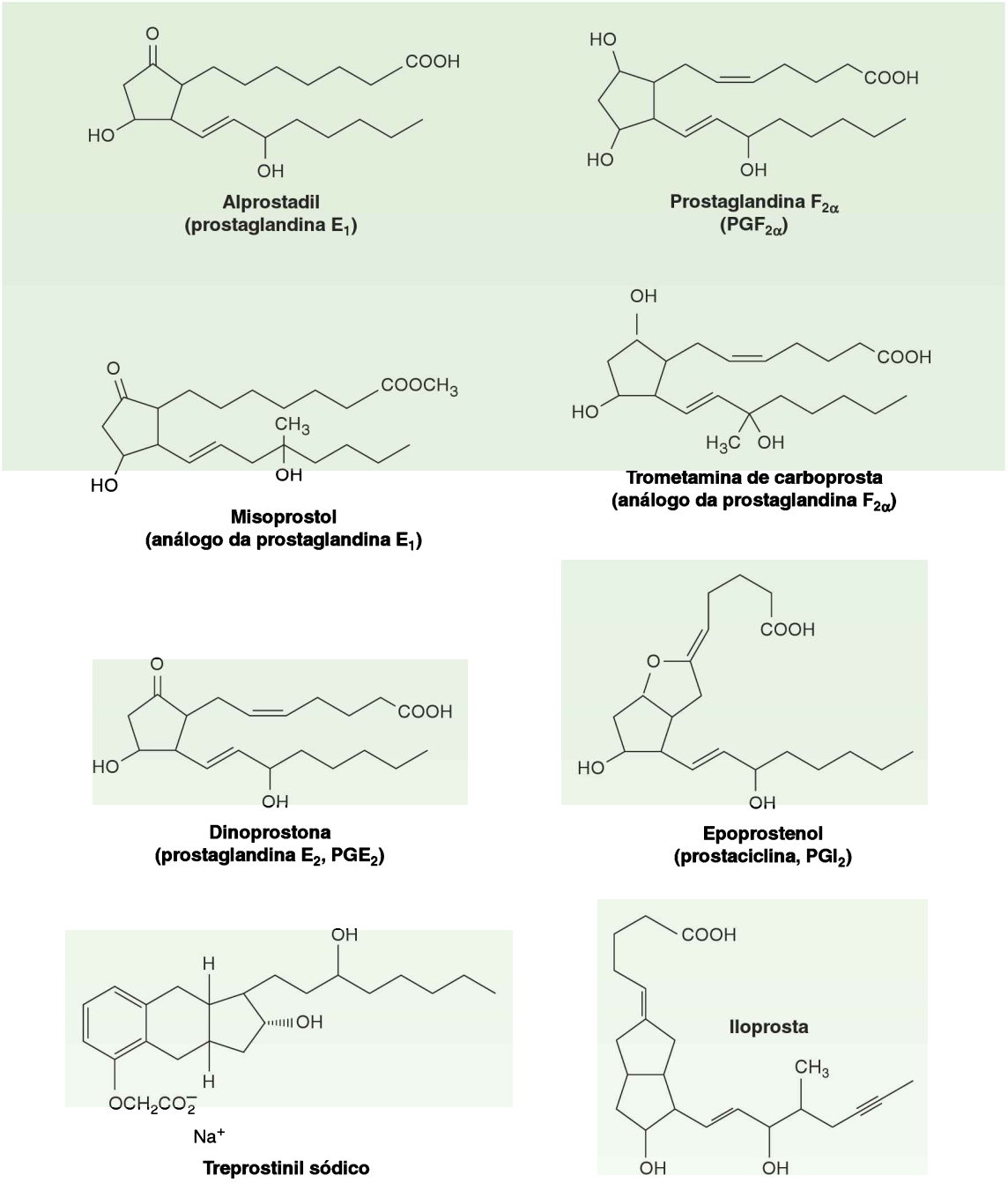


FIGURA 18-5 Estrutura química de algumas prostaglandinas e análogos da prostaglandina atualmente utilizados na clínica diária.

cólica e diarreia. As vias oral e vaginal de administração são igualmente efetivas, mas a vaginal foi associada a aumento na incidência de sepse, e atualmente a via oral é a preconizada.

Há um análogo de $PGF_{2\alpha}$ que também é utilizado em obstetrícia. Esse fármaco, **carboprosta trometamina** (15-metil-$PGF_{2\alpha}$; o grupo 15-metil prolonga a ação), é usado para induzir abortamento de segundo trimestre e para controlar a hemorragia pós-parto que não esteja respondendo aos métodos usuais de tratamento. A taxa de sucesso é de aproximadamente 80%. A administração é feita com injeção intramuscular única de 250 mcg, repetida caso necessário. É comum haver vômitos e diarreia, provavelmente em razão de estimulação da musculatura lisa gastrintestinal. Algumas pacientes apresentam broncoconstrição transitória. Em aproximadamente um oitavo dos pacientes observa-se elevação transitória da temperatura.

B. Facilitação do parto

Diversos estudos demonstraram que PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e seus análogos são efetivos para iniciar e estimular o trabalho de parto, mas a $PGF_{2\alpha}$ tem um décimo da potência da PGE_2. Não parece haver diferença na eficácia de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ quando administradas por via intravenosa; entretanto, a forma mais comum de

uso é aplicação local de análogo da PGE_2 (dinoprostona) para estimular o trabalho de parto por meio do apagamento do colo uterino. Esses agentes e a oxitocina têm taxas de sucesso semelhantes e intervalos entre indução-nascimento comparáveis. Os efeitos colaterais das prostaglandinas são moderados, com incidência ligeiramente maior de náuseas, vômitos e diarreia em comparação com a oxitocina. A toxicidade gastrintestinal da $PGF_{2\alpha}$ é maior do que a da PGE_2. Nenhuma das duas apresenta toxicidade cardiovascular materna significativa nas doses recomendadas. De fato, a PGE_2 teria de ser infundida a uma velocidade cerca de 20 vezes maior do que a usada para indução do parto a fim de que pudesse reduzir a pressão arterial e aumentar a frequência cardíaca. A $PGF_{2\alpha}$ induz broncoconstrição e deve ser usada com cautela em mulheres com asma; contudo, não se observaram crises de asma ou broncoconstrição durante indução de parto. Embora tanto a PGE_2 quanto a $PGF_{2\alpha}$ atravessem a barreira fetoplacentária, a toxicidade fetal é rara.

Os efeitos da administração oral de PGE_2 (0,5 a 1,5 mg/h) forma comparados com os da oxitocina intravenosa e da demoxitocina oral, um derivado da oxitocina, para indução do parto. A PGE_2 mostrou-se superior ao derivado da oxitocina por via oral e, na maioria dos trabalhos, tão eficiente quanto a oxitocina intravenosa. A $PGF_{2\alpha}$ oral causa demasiada toxicidade gastrintestinal para ser vantajoso por esta via.

Teoricamente, a PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ deveriam ser superiores à oxitocina na indução de parto em mulheres com pré-eclampsia e eclampsia ou com doenças cardíacas e renais porque, diferentemente da oxitocina, não apresentam efeito antidiurético. Além disso, a PGE_2 possui efeito natriurético. Entretanto, os benefícios clínicos desses efeitos não foram comprovados. Nos casos com morte fetal intrauterina, as prostaglandinas, usadas isoladamente ou em associação à oxitocina, parecem induzir o parto de forma efetiva.

C. Dismenorreia

A dismenorreia primária é atribuída ao aumento da síntese de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ pelo endométrio durante a menstruação, com contração uterina levando a dor isquêmica. Os AINEs inibem com sucesso a síntese dessas prostaglandinas (Capítulo 36) e, assim, aliviam a dismenorreia em 75 a 85% dos casos. Alguns desses fármacos estão disponíveis para venda sem receita médica. O ácido acetilsalicílico também é efetivo na dismenorreia, mas em razão de sua baixa potência e rápida hidrólise, são necessárias doses muito altas e administração frequente. Além disso, a acetilação da COX plaquetária, causando inibição irreversível da síntese de TAX_2 pelas plaquetas, pode aumentar o volume de sangue perdido com a menstruação.

Sistema reprodutor masculino

A injeção no corpo cavernoso ou a introdução de supositório uretral de **alprostadil** (PGE_1) forma uma segunda linha de tratamento para disfunção erétil. São utilizadas doses de 2,5 a 25 mcg. A dor peniana é um efeito colateral frequente, talvez relacionada com os efeitos álgicos dos derivados da PGE; entretanto, poucos pacientes interrompem o uso em razão de dor. Ereção prolongada e priapismo são efeitos colaterais que ocorrem em menos de 4% dos pacientes e são minimizados por titulação cuidadosa até a dose mínima efetiva. Quando aplicado em injeção, o alprostadil pode ser usado como monoterapia ou em combinação com papaverina ou fentolamina.

Sistema renal

A biossíntese aumentada de prostaglandinas foi associada a uma forma de síndrome de Bartter. Trata-se de doença rara caracterizada por pressão arterial abaixo do normal, menor sensibilidade à angiotensina, hiper-reninemia, hiperaldosteronismo e perda excessiva de K^+. Também há aumento da excreção de prostaglandinas, especialmente de metabólitos da PGE, na urina. Após administração de inibidores da COX a longo prazo, a sensibilidade à angiotensina, os valores plasmáticos da renina e a concentração plasmática de aldosterona voltam ao normal. Embora aumente, o K^+ plasmático se mantém baixo, e a perda urinária persiste. Não se sabe se o aumento da biossíntese de prostaglandina é a causa primária da síndrome de Bartter ou um reflexo de falhas fisiológicas mais básicas.

Sistema cardiovascular

Os efeitos vasodilatadores dos compostos PGE foram muito pesquisados em pacientes hipertensos. Esses compostos também estimulam a eliminação de sódio na urina. A aplicação prática dependerá do desenvolvimento de derivados com atividade por via oral, meia-vida mais longa e menos efeitos colaterais.

A. Hipertensão pulmonar

A PGI_2 reduz as resistências vasculares periférica, pulmonar e coronária. Tem sido usada para tratamento de hipertensão pulmonar primária, assim como secundária, que algumas vezes ocorre após cirurgia de valva mitral. Além disso, a prostaciclina tem sido usada com sucesso no tratamento de hipertensão portopulmonar secundária a doença hepática. A primeira formulação comercial de PGI_2 (**epoprostenol**) aprovada para tratamento de hipertensão pulmonar primária melhora os sintomas, prolonga a sobrevida e retarda ou previne a necessidade de transplante de pulmão ou de coração/pulmão. Os efeitos colaterais incluem rubor, cefaleia, hipotensão, náuseas e diarreia. A meia-vida plasmática extremamente curta (3 a 5 minutos) do epoprostenol implica infusão intravenosa contínua com acesso por veia central em tratamento a longo prazo, sua maior limitação. Diversos análogos de prostaciclina com maior meia-vida foram desenvolvidos e usados clinicamente. A **iloprosta** (meia-vida de cerca de 30 minutos) geralmente é inalada 6 a 9 vezes por dia, embora tenha sido administrada por via intravenosa fora dos EUA. A **treprostinil** (meia-vida de cerca de 4 horas) pode ser administrada por via subcutânea ou em infusão intravenosa.

B. Doença vascular periférica

Diversos trabalhos investigaram o uso de PGE_1 e PGI_2 no tratamento de pacientes com fenômeno de Raynaud e/ou doença arterial periférica. Contudo, esses trabalhos em sua maioria têm amostragem pequena e não foram controlados, assim esse tratamento não se estabeleceu como alternativa para a condução de pacientes com doença vascular periférica.

C. Persistência do canal arterial

A patência do canal arterial fetal depende da atuação da PGE_2 derivada da COX-2 sobre o receptor EP_4. Após o nascimento, a redução nos níveis de PGE_2, como consequência do aumento do seu metabolismo, permite o fechamento do canal arterial. Em alguns tipos de cardiopatia congênita (p. ex., transposição dos grandes vasos, atresia pulmonar, estenose da artéria pulmonar), é importante manter a patência do canal arterial do neonato até que seja

realizada a cirurgia corretiva. Essa manutenção da patência pode ser obtida com o uso de alprostadil (PGE_1). Assim como a PGE_2, a PGE_1 tem efeito vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, além de produzir contração do útero e da musculatura lisa intestinal. Entre os efeitos colaterais estão apneia, bradicardia, hipotensão e hiperpirexia. Em razão da rápida eliminação pulmonar (meia-vida de cerca de 5 a 10 minutos em adultos saudáveis e neonatos), o fármaco deve ser administrado em infusão contínua na velocidade inicial de 0,05 a 0,1 mcg/kg/min, que pode ser aumentada até 0,4 mcg/kg/min. O tratamento prolongado foi associado a fragilidade e ruptura do canal arterial.

Nos casos com fechamento retardado no canal arterial, inibidores da COX são usados com frequência para evitar a síntese de PGE_2 e, assim, promover o fechamento do canal. Lactentes prematuros que evoluam com desconforto respiratório causado por ausência de fechamento do canal poderão ser tratados com indometacina com alta taxa de sucesso. Esse tratamento frequentemente evita a necessidade de fechamento cirúrgico do canal.

Sangue

Conforme assinalamos, os eicosanoides estão envolvidos na trombose, considerando-se que o TXA_2 estimula a agregação plaquetária, enquanto a PGI_2 e, talvez, a PGE_2 e a PGD_2 são antagonistas plaquetários. A administração crônica de ácido acetilsalicílico em dose baixa (81 mg/dia) inibe de forma seletiva e irreversível a atividade da COX-1 ou da COX-2 sistêmica (Capítulo 34). Considerando-se que seus efeitos são reversíveis no intervalo de dose preconizado, os AINEs não seletivos (p. ex., ibuprofeno) não reproduzem esse efeito, embora o naproxeno, em razão de sua longa meia-vida, talvez produza efeitos benéficos sobre as plaquetas em alguns indivíduos. O TXA_2, além de ativação de plaquetas, amplifica a resposta a outros agonistas plaquetários; assim, a inibição de sua síntese evita a agregação plaquetária secundária induzida por difosfato de adenosina, por concentrações baixas de trombina e colágeno e pela epinefrina (adrenalina). Não surpreende que os inibidores seletivos da COX-2 não alterem a biossíntese plaquetária de TXA_2 nem sejam inibidores plaquetários. Entretanto, a síntese de PGI_2 derivada da COX-2 é substancialmente suprimida durante a inibição seletiva da COX-2, o que exclui um constrangimento para a ação cardiovascular do TXA_2 e de outros agonistas plaquetários. É alta a probabilidade de que a depressão seletiva da formação de PGI_2 contribua para o aumento na incidência de episódios trombóticos em seres humanos tratados com inibidores seletivos da COX-2.

A análise sintética demonstrou que o ácido acetilsalicílico em dose baixa reduz a incidência secundária de ataques cardíacos e de acidente vascular encefálico em cerca de 25%. Entretanto, o ácido acetilsalicílico em dose baixa aumenta em duas vezes o risco de sangramento gastrintestinal grave em comparação com placebo. O ácido acetilsalicílico em dose baixa também reduz a incidência do primeiro infarto do miocárdio. Contudo, neste caso, a relação favorável entre benefício e custo não é tão clara. Os efeitos do ácido acetilsalicílico sobre a função plaquetária serão discutidos com mais detalhes no Capítulo 34.

Sistema respiratório

Quando administrada na forma de aerossol, a PGE_2 é um broncodilatador potente. Infelizmente, também induz tosse, e o desenvolvimento de um análogo capaz de produzir apenas broncodilatação não tem sido fácil.

O $PGF_{2\alpha}$ e o TXA_2 são ambos broncoconstritores potentes, e já se cogitou que fossem mediadores primários da asma. Polimorfismos nos genes da PGD_2 sintase, de ambos os receptores DP e do receptor TP foram ligados à asma em seres humanos. Os antagonistas dos receptores DP, em particular aqueles direcionados contra DP_2, estão sendo investigados como tratamento potencial para doenças alérgicas, inclusive asma. Entretanto, os leucotrienos cisteínicos — LTC_4, LTD_4 e LTE_4 — provavelmente dominam a cena durante a constrição asmática das vias respiratórias. Conforme descrito no Capítulo 20, os inibidores dos receptores dos leucotrienos (p. ex., **zafirlucaste**, **montelucaste**) são efetivos no tratamento da asma. Um inibidor da lipoxigenase (**zileutona**) também foi usado para tratamento de asma, mas não é tão popular quando os inibidores dos receptores. Não se determinou se os leucotrienos são parcialmente responsáveis pela síndrome do desconforto respiratório agudo.

Os corticosteroides e o cromoglicato dissódico também são úteis no tratamento da asma. Os corticosteroides inibem a síntese de eicosanoides e, assim, reduzem a quantidade de mediador eicosanoide disponível para liberação. O cromoglicato dissódico parece inibir a liberação de eicosanoides e de outros mediadores, como a histamina e o fator ativador de plaquetas dos mastócitos.

Sistema gastrintestinal

A palavra "citoproteção" foi cunhada para descrever o efeito protetor admirável que as prostaglandinas E produzem contra úlceras pépticas em animais em doses que não reduzem a secreção de ácidos. Desde então, diversas pesquisas experimentais e ensaios clínicos demonstraram que os compostos de PGE e seus análogos conferem proteção contra úlceras pépticas produzidas por esteroides ou por AINEs. O **misoprostol** é um análogo sintético de PGE_1 ativo por via oral. A indicação aprovada pela FDA é para prevenção de úlcera péptica induzida por AINEs. O fármaco é administrado na dose de 200 mcg quatro vezes ao dia junto com alimentos. Este e outros análogos de PGE (p. ex., emprostila) possuem efeito citoprotetor em doses baixas e inibem a secreção ácida gástrica em doses mais altas. O misoprostol é pouco utilizado, provavelmente em razão dos seus efeitos colaterais, inclusive desconforto abdominal e diarreia ocasional. Dor óssea dose dependente e hiperosteose foram descritos em pacientes com doença hepática tratados com PGE a longo prazo.

Os inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos no esforço para poupar a COX-1 gástrica de forma a manter a citoproteção natural por PGE_2 e PGI_2 sintetizadas localmente (Capítulo 36). Entretanto, esse benefício é observado apenas com inibidores altamente seletivos e sobrepujado pelo aumento do risco de toxicidade cardiovascular.

Sistema imune

As células do sistema imune contribuem substancialmente para a biossíntese de eicosanoides durante uma reação imunológica. Os linfócitos T e B não são fontes primárias de síntese; entretanto, podem suprir os monócitos-macrófagos de ácido araquidônico para síntese de eicosanoide. Além disso, há evidências de interação célula-célula, mediada por eicosanoide, entre plaquetas, eritrócitos, leucócitos e células endoteliais.

Os eicosanoides modulam os efeitos do sistema imune. PGE_2 e PGI_2 limitam a proliferação de linfócitos T *in vitro*, assim como os corticosteroides. A PGE_2 também inibe a diferenciação de linfócitos B e a função de apresentação de antígenos das células derivadas de tecido mieloide, suprimindo a reação imune. A expansão clonal de células T é atenuada por meio de inibição de interleucinas 1 e 2 e de expressão de antígeno classe II por macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos. Leucotrienos, TAX_2 e fator ativador de plaquetas estimulam a expansão clonal de células T. Esses compostos estimulam a síntese das interleucinas 1 e 2, bem como a expressão de receptores de interleucina 2. Os leucotrienos também promovem a liberação da interferona-γ e podem substituir a interleucina 2 como fator estimulador de interferona-γ. A PGD_2 induz quimiotaxia e migração de linfócitos TH_2. Esses efeitos dos eicosanoides obtidos *in vitro* concordam com achados *in vivo* em animais com rejeição aguda de órgãos transplantados, conforme descrito a seguir.

A. Rejeição de órgão transplantado mediada por célula

A rejeição aguda de órgão transplantado é uma reação imune mediada por células (ver Capítulo 55). A administração de PGI_2 a pacientes com rim transplantado reverteu o processo de rejeição em alguns casos. Dados experimentais *in vitro* e *in vivo* demonstram que a PGE_2 e a PGI_2 são capazes de atenuar a proliferação de células T e o processo de rejeição, efeito que também pode ser obtido com fármacos que inibem a formação de TXA_2 e de leucotrienos. Em pacientes com órgão transplantado, a excreção urinária de metabólitos do TXA_2 aumenta durante o processo de rejeição. Corticosteroides, os fármacos que, em razão de seus efeitos linfotóxicos, formam a primeira linha de tratamento dos casos com rejeição aguda, inibem a atividade da fosfolipase e da COX-2.

B. Inflamação

O ácido acetilsalicílico vem sendo usado no tratamento de todos os tipos de artrite há aproximadamente 100 anos, mas seu mecanismo de ação — inibição da atividade da COX — só foi descoberto em 1971. A COX-2 parece ser a forma da enzima mais associada às células envolvidas no processo inflamatório, embora, como destacamos, a COX-1 também contribua de forma significativa com a biossíntese de prostaglandinas durante o processo inflamatório. O ácido acetilsalicílico e outros agentes anti-inflamatórios que inibem a COX serão discutidos no Capítulo 36.

C. Artrite reumatoide

Na artrite reumatoide, há deposição de complexos imunes nas articulações afetadas, causando reação inflamatória amplificada por eicosanoides. Linfócitos e macrófagos acumulam-se na sinóvia, enquanto os leucócitos localizam-se sobretudo no líquido sinovial. Os principais eicosanoides produzidos por leucócitos são os leucotrienos, que facilitam a proliferação de linfócitos T e atuam como quimioatrativos. Macrófagos humanos sintetizam os produtos da COX, PGE_2 e TXA_2, e grandes quantidades de leucotrienos.

D. Infecção

A relação entre eicosanoides e infecção não está bem definida. A associação entre uso de esteroides anti-inflamatórios e aumento do risco de infecção está bem estabelecida. Entretanto, os AINEs não parecem alterar a resposta dos pacientes à infecção.

Glaucoma

A **latanoprosta**, um derivado estável e de ação prolongada da $PGF_{2\alpha}$, foi o primeiro prostanoide utilizado no tratamento de glaucoma. O sucesso obtido com a latanoprosta estimulou o desenvolvimento de prostanoides semelhantes com efeitos hipotensores oculares; atualmente temos à disposição **bimatoprosta**, **travoprosta** e **unoprostona**. Esses fármacos atuam no receptor FP e são administrados na forma de gotas oftálmicas aplicadas no saco conjuntival uma ou duas vezes ao dia. Entre os efeitos colaterais estão pigmentação marrom irreversível da íris e dos cílios, secura dos olhos e conjuntivite.

MANIPULAÇÃO DIETÉTICA DO METABOLISMO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

Considerando-se que o ácido araquidônico deriva dos ácidos linoleico e α-linoleico, que são ácidos graxos essenciais obtidos com a dieta, os efeitos da manipulação dietética do metabolismo do ácido araquidônico foram extensivamente estudados. Foram usadas duas abordagens. Na primeira, adicionaram-se os óleos de milho, açafroa ou girassol, que contêm ácido linoleico (C18:2) à dieta. Na segunda, adicionaram-se óleos com os ácidos eicosapentaenoico (C20:5) e docosaexaenoico (C22:6), os assim chamados ômega-3, obtidos em peixes de águas frias. Ambas as dietas alteraram a composição de fosfolipídeos da membrana celular, substituindo o ácido araquidônico pelos ácidos graxos da dieta. Demonstrou-se que as dietas ricas em óleo de peixe impactam índices *ex vivo* das funções plaquetárias e leucocitárias, pressão arterial e triglicerídeos com diferentes relações dose/resposta. Há muitos dados epidemiológicos relacionando dietas ricas em óleo de peixe e redução da incidência de infarto do miocárdio e morte súbita por causa cardíaca, embora haja maior ambiguidade no que se refere a acidente vascular encefálico. Evidentemente, os dados epidemiológicos podem mesclar os efeitos de tais dietas com redução do consumo de gordura saturada e com outros elementos de um modo de vida "saudável". Além disso, alguns dados obtidos com ensaios prospectivos randomizados sugerem que tais intervenções na dieta talvez reduzam a incidência de morte súbita. Experimentos *in vitro* sugerem que o óleo de peixe tenha efeito protetor contra arritmias, agregação plaquetária, espasmo vasomotor e dislipidemias induzidos experimentalmente.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



OS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES ESTÃO LISTADOS NO CAPÍTULO 36.

Alprostadil
Injeção peniana: 5, 10, 20, 40 mcg em pó estéril para reconstituição
Parenteral: ampolas com 500 mcg/mL

Bimatoprosta
Gotas oftálmicas: solução a 0,03%

Carboprosta trometamina
Parenteral: ampolas de 250 mcg de carboprosta e 83 mcg de trometamina por mL

Dinoprostona (prostaglandina E_2)
Vaginal: supositório de 20 mg, gel com 0,5 mg, sistema de liberação controlada com 10 mg

Epoprostenol (prostaciclina)
Intravenoso: pó contendo 0,5 ou 1,5 mg para reconstituição

Iloprosta
Inalação: solução com 10 mcg/mL

Latanoprosta
Tópico: solução oftálmica a 0,005%

Misoprostol
Oral: comprimidos com 100 e 200 mcg

Montelucaste
Oral: comprimidos mastigáveis de 4 e 5 mg, comprimidos de 10 mg e grânulos de 4 mg

Travoprosta
Solução oftálmica: 0,004%

Treprostinil
Parenteral: solução com 1, 2,5, 5 e 10 mg/mL para infusão intravenosa ou administração subcutânea

Zafirlucaste
Oral: comprimidos com 10 e 20 mg

Zileutona
Oral: comprimidos com 600 mg

REFERÊNCIAS

Breyer RM et al.: Prostanoid receptors: Subtypes and signaling. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:661.

Brink C et al.: International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. Pharmacol Rev 2003;55:195.

Cheng HF, Harris RC: Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. Hypertension 2004;43:525.

Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM: Medical termination of pregnancy. N Engl J Med 2000;342:946.

Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest 2006;116:4.

Hao CM, Breyer MD: Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. Annu Rev Physiol 2008;70:357.

Hata AN, Breyer RM: Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. Pharmacol Ther 2004;103:147.

Leonhardt A et al.: Expression of prostanoid receptors in human ductus arteriosus. Br J Pharmacol 2003;138:655.

Martel-Pelletier J et al.: Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 2003;62:501.

Matsuoka T, Narumiya S: Prostaglandin receptor signaling in disease. Scientific World Journal 2007;7:1329.

Narumiya S, FitzGerald GA: Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. J Clin Invest 2001;108:25.

Rokach J et al.: Nomenclature of isoprostanes: A proposal. Prostaglandins 1997;54:853.

Smith WL, Dewitt DL, Garavito MR: Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. Annu Rev Biochem 2000;69:145.

Smyth EM, FitzGerald GA: Prostaglandin mediators. In: Bradshaw RD, Dennis EA (editors): *Handbook of Cell Signaling*. Elsevier, 2009.

Steiropoulos P, Trakada G, Bouros D: Current pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. Curr Clin Pharmacol 2008;3:11.

Wang D, Dubois RN: Prostaglandins and cancer. Gut 2006;55:115.

Wang D, Mann JR, DuBois RN: The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 2005;128:1445.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 19

Óxido nítrico

Samie R. Jaffrey, M.D., Ph.D.

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de gás sinalizadora que se difunde rapidamente pela membrana celular e regula uma ampla variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos de natureza cardiovascular, inflamatória e neuronal. Não se deve confundi-lo como o óxido nitroso (N_2O), um gás anestésico, nem com o dióxido de nitrogênio (NO_2), um gás tóxico irritante pulmonar.

■ DESCOBERTA DA PRODUÇÃO ENDÓGENA DE ÓXIDO NÍTRICO

Considerando que o NO é um poluente ambiental, a descoberta de sua síntese por células e de sua função ativadora de vias específicas de sinalização intracelular foi uma surpresa. A primeira indicação de que o NO seria produzido em células veio de pesquisas com culturas de macrófagos, nas quais se demonstrou que o tratamento com mediadores de inflamação, como endotoxinas bacterianas, resultava na produção de nitrato e de nitrito, moléculas subprodutos da lise do NO. De forma semelhante, a injeção de endotoxina em animais induziu aumento de nitrito e nitrato urinários.

A segunda indicação surgiu de alguns estudos sobre regulação vascular. Diversas moléculas, como a acetilcolina, notoriamente produziam relaxamento de vasos sanguíneos. Este efeito ocorria apenas quando os vasos eram preparados de forma a preservar as células endoteliais luminais que cobriam a musculatura lisa do vaso. Pesquisas subsequentes demonstraram que as células endoteliais respondem a esses relaxantes liberando um **fator relaxante derivado do endotélio (EDRF)**. O EDRF atua sobre a musculatura vascular produzindo relaxamento. Esses achados desencadearam uma intensa busca para identificar o EDRF.

Ao mesmo tempo, observou-se que a aplicação exógena de NO, ou de nitratos orgânicos metabolizados a NO, produzia diversos efeitos, inclusive inibição da agregação plaquetária e relaxamento vascular. Tais efeitos eram particularmente intrigantes, uma vez que pareciam envolver a ativação de respostas celulares muito específicas, em vez de reações citotóxicas genéricas. A comparação das propriedades bioquímicas e farmacológicas de EDRF e NO forneceu evidências iniciais de que o NO seria o principal componente bioativo do EDRF. Esses achados também deixaram claro que o NO aplicado de forma exógena, assim como os compostos liberadores de NO (nitratos, nitritos, nitroprusseto; ver Capítulos 11 e 12), produziam seus efeitos recrutando vias sinalizadoras fisiológicas que normalmente medeiam as ações do NO de origem endógena.

■ SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO, MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO E INATIVAÇÃO

Síntese

O NO, escrito como $NO^{\bullet}$ para indicar um elétron não pareado em sua estrutura química, é uma molécula sinalizadora intensamente reativa sintetizada por qualquer uma das três isoenzimas NO-sintetases (NOS, EC 1.14.13.49) estreitamente relacionadas, cada uma delas codificada por gene distinto e nomeadas em função do tipo de célula em que foi inicialmente isolada (Tabela 19-1). Essas enzimas, NOS neuronal (nNOS ou NOS-1), NOS macrófágica ou induzível (iNOS ou NOS-2) e NOS endotelial (eNOS ou NOS-3), independentemente de sua denominação, são expressas em uma grande variedade de células, frequentemente com distribuição sobreposta. Essas isoformas produzem NO a partir do aminoácido L-arginina em uma reação dependente de O_2- e de NADPH (Figura 19–1). Essa reação enzimática envolve cofatores ligados a enzimas, inclusive heme, tetraidrobiopterina e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Nos casos de nNOS e eNOS, a síntese do NO é disparada por agentes e processos que aumentam a concentração de cálcio no citosol. O cálcio do citosol forma complexos com a calmodulina, uma proteína abundante ligadora de cálcio, que então se ligam às eNOS e nNOS, ativando-as. Por outro lado, a iNOS não é regulada por cálcio, sendo constitutivamente ativa. Nos macrófagos e em diversos outros tipos celulares, mediadores de inflamação induzem a ativação transcricional do gene da iNOS, resultando em acúmulo de iNOS e aumento da síntese de NO.

Mecanismos de sinalização

O NO medeia seus efeitos por meio de modificação covalente de proteínas. Há três alvos principais para o NO (Figura 19-1):

1. Metaloproteínas — O NO interage com metais, especialmente com o ferro do heme. O principal alvo do NO é a

TABELA 19-1 Propriedades das três isoformas de óxido nítrico sintase (NOS)

	Nome das isoformas		
Propriedades	**NOS-1**	**NOS-2**	**NOS-3**
Outros nomes	nNOS (NOS neuronal)	iNOS (NOS induzível)	eNOS (NOS endotelial)
Tecido	Neurônios, músculos esqueléticos	Macrófagos, células musculares lisas	Células endoteliais, neurônios
Expressão	Constitutiva	Indução transcricional	Constitutiva
Regulação por cálcio	Sim	Não	Sim

guanililciclase solúvel (sGC), uma enzima que contém um grupo heme e que produz monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O NO se liga ao heme na sGC, o que resulta em ativação enzimática e aumento nos níveis intracelulares de GMPc. O GMPc ativa a proteinocinase G (PKG) que catalisa a fosforilação de proteínas específicas. Nos vasos sanguíneos, a elevação da GMPc e da atividade da PKG dependentes de NO resulta na fosforilação de proteínas que leva à redução da concentração de cálcio no citosol e subsequente redução da contração da musculatura lisa. A interação do NO com outras metaloproteínas medeia parte dos efeitos citotóxicos associados à sobreprodução de NO, como macrófagos ativados. Por exemplo, o NO inibe as metaloproteínas envolvidas na respiração celular, como a aconitase, enzima envolvida com o ciclo do ácido cítrico, e a citocromo oxidase da cadeia de transporte de elétrons. A inibição pelo NO do heme contido nas enzimas do citocromo P450 é o principal mecanismo patogênico envolvido na doença inflamatória hepática.

2. Tióis — O NO reage com os tióis (compostos que contêm o grupo SH) para formar nitrosotióis. Nas proteínas a porção tiol é encontrada no aminoácido cisteína. Essa modificação pós-translacional, denominada *S*-nitrosilação ou *S*-nitrosação, requer metais ou O_2 para catalisar a formação do aduto nitrosotiol. A *S*-nitrosilação é bastante específica, e apenas alguns resíduos de cisteína na proteína são submetidos à reação. A *S*-nitrosilação pode alterar função, estabilidade ou localização das proteínas-alvo. Embora o papel fisiológico da nitrosilação de proteínas não tenha sido completamente esclarecido, os principais alvos da *S*-nitrosilação são a H-ras, um regulador da proliferação celular ativado pela *S*-nitrosilação, e a enzima metabólica gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, que é inibida quando submetida à *S*-nitrosilação. A desnitrosilação de

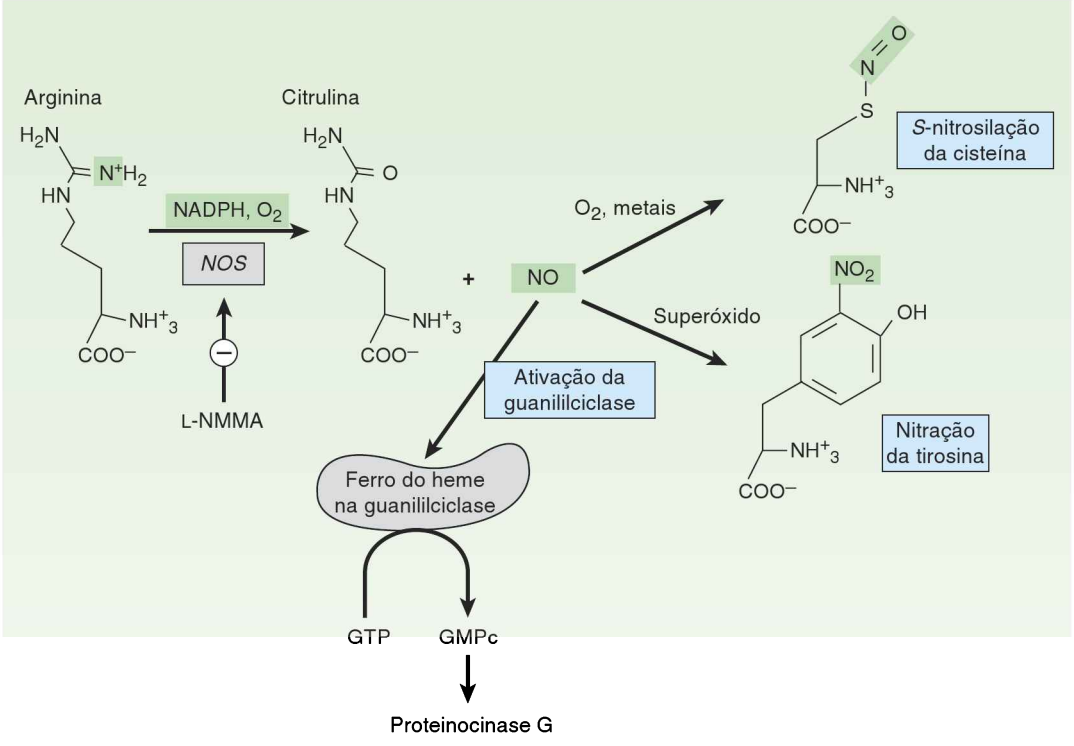


FIGURA 19-1 Síntese e reações do óxido nítrico (NO). A L-NMMA inibe a óxido nítrico sintase. O NO forma complexos com o ferro das hemoproteínas (p. ex., guanililciclase), resultando em ativação da síntese de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e das proteínas-alvo do GMPc, como a proteinocinase G. Sob estresse oxidativo, o NO reage com superóxido, produzindo nitrato de tirosina. GTP, trifosfato de guanosina.

TABELA 19-2 Óxidos de nitrogênio

Nome	Estrutura	Função conhecida
Óxido nítrico	$N{=}O^{\bullet}$	Vasodilatação, inibição plaquetária, regulação imunológica, neurotransmissão
Peroxinitrito (NO_3^-)	$O{=}N{-}O{-}O^-$	Agente de oxidação e de nitração
Ânion nitroxila (NO^-)	$N^-{=}O$	Possibilidade de formação a partir de doação inespecífica de um elétron de metais para o NO• Efeitos semelhantes aos do NO, possivelmente por ser inicialmente oxidado a NO
Óxido nitroso (N_2O)	$N^-{=}N^+{=}O$	Anestésico
Trióxido de dinitrogênio (N_2O_3)	$O{=}N{-}N^+{=}O$ com O^- abaixo de N^+	Produto da auto-oxidação de NO capaz de realizar nitrosilação de tióis de proteínas
Nitrito (NO_2^-)	$O{=}N{=}O^-$	Produto estável da oxidação de NO• Metabolização lenta a nitrosotióis com decomposição a NO em meio de pH ácido
Nitrato (NO_3^-)	$O{=}N^+{-}O^-$ com O^- abaixo de N^+	Produto estável da oxidação de NO•

proteínas é mal compreendida, mas talvez envolva enzimas, como a tiorredoxina, ou redução química por agentes redutores intracelulares, como a glutationa, um composto de sulfidrila abundante dentro das células. A glutationa também pode ser submetida à *S*-nitrosilação sob condições fisiológicas para gerar *S*-nitrosoglutationa. A *S*-nitrosoglutationa talvez atue como uma forma endógena estável de NO ou como transportador de NO. A glutationa vascular encontra-se reduzida no diabetes melito e na aterosclerose; a resultante deficiência de *S*-nitrosoglutationa talvez seja responsável pela maior incidência de complicações cardiovasculares nos pacientes portadores dessas doenças.

3. Nitração de tirosina — O NO sofre reações de oxidação e de redução, resultando em diversos óxidos de nitrogênio envolvidos com nitrosilação de tióis e nitração de tirosinas (descrita a seguir), ou que são produtos estáveis da oxidação (Tabela 19-2). O NO reage de forma muito eficiente com o superóxido para formar o peroxinitrito ($ONOO^-$), um oxidante altamente reativo que produz lesão de DNA, nitração de tirosina e oxidação de cisteína a bissulfetos, ou com diversos óxidos de enxofre (SO_x). Diversas enzimas celulares sintetizam superóxido, e sua atividade, assim como a síntese de NO, encontra-se aumentada em diversas doenças inflamatórias e degenerativas, resultando em elevação da concentração de peroxinitrito. Muitas proteínas são suscetíveis à nitração da tirosina catalisada por peroxinitrito, e esta modificação irreversível pode estar associada à ativação ou à inibição da função da proteína. A detecção de nitração de tirosina no tecido com frequência é usada como marcador de estresse oxidativo e de dano tecidual, embora não se tenha estabelecido definitivamente um papel causal direto para a nitração da tirosina na patogênese de qualquer doença. A modificação proteica mediada por peroxinitrito é abrandada pela concentração intracelular de glutationa, com atividade protetora contra lesão tecidual. Os fatores que regulam a biossíntese e a decomposição de glutationa talvez tenham importância para a toxicidade do NO.

Inativação

O NO é altamente lábil em razão de sua reação rápida com metais, O_2 e espécies reativas de oxigênio. O NO pode reagir com heme e hemoproteínas, incluindo oxiemoglobina, que oxida NO a nitrato. A reação do NO com a hemoglobina também pode levar à *S*-nitrosilação da hemoglobina, resultando em transporte de NO pela vasculatura. O NO também é inativado pela reação com O_2 para formar dióxido de nitrogênio. O NO reage com o superóxido, o que resulta na formação de peroxinitrito uma espécie oxidante altamente reativa. Eliminadores do ânion superóxido, como a superóxido dismutase, talvez protejam o NO, aumentando sua potência e prolongando sua ação.

■ MANIPULAÇÃO FARMACOLÓGICA DO ÓXIDO NÍTRICO

Inibidores da síntese de óxido nítrico

A principal estratégia para reduzir a produção de NO nas células é a utilização de inibidores das NOS. Em sua maioria, esses inibidores são análogos da arginina que se ligam ao sítio de ligação da arginina na NOS. Como as isoformas de NOS possuem estruturas muito semelhantes, os inibidores não apresentam ação seletiva para uma das isoformas. Nos processos inflamatórios e na sepse (ver adiante), a inibição da isoforma iNOS é potencialmente benéfica, considerando que a inibição específica da nNOS seria útil para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Contudo, a administração de inibidores não seletivos das NOS leva à inibição concomitante da eNOS, o que prejudica a sinalização hemostática e resulta em vasoconstrição e possível lesão isquêmica. Assim, estão sendo desenvolvidos inibidores seletivos para as isoformas de NOS que exploram diferenças sutis nos sítios de ligação de substratos, bem como novos inibidores seletivos que impedem a dimerização

da NOS, a conformação necessária à sua ação enzimática. A eficácia clínica dos inibidores seletivos para as isoformas de NOS está sob investigação.

Doadores de óxido nítrico

Os doadores de óxido nítrico, que liberam NO ou espécies relacionadas com NO, são usados para produzir relaxamento de musculatura lisa. As diferentes classes de doadores de NO apresentam propriedades biológicas distintas, dependendo da natureza das espécies de NO liberadas e do mecanismo responsável por sua liberação.

1. Nitratos orgânicos — A nitroglicerina, que dilata veias e artérias coronárias, é metabolizada a NO pela aldeído redutase mitocondrial, uma enzima abundante nos músculos lisos venosos, o que explica a potente atividade venodilatadora dessa molécula. A dilatação venosa reduz a pré-carga cardíaca que, em conjunto com a dilatação das coronárias, é responsável pelos efeitos antianginosos da nitroglicerina. Outros nitratos orgânicos, como o dinitrato de isossorbida, são metabolizados a espécies liberadoras de NO por meio de uma via enzimática ainda não esclarecida por completo. Diferentemente do NO, os nitratos orgânicos apresentam efeitos menos significativos sobre a agregação de plaquetas, que parecem não possuir as vias enzimáticas necessárias para uma ativação metabólica rápida. Os nitratos orgânicos apresentam a característica de induzirem tolerância rapidamente durante administração contínua. Essa tolerância ao nitrato talvez seja derivada da produção de espécies reativas de oxigênio que inibem a aldeído redutase mitocondrial, a síntese endógena de NO e outras vias (ver Capítulo 12).

2. Nitritos orgânicos — Os nitritos orgânicos, como a inalante antianginoso nitrito de amila, também requerem ativação metabólica para produzir relaxamento vascular, embora a enzima responsável não tenha sido identificada. Os nitritos são vasodilatadores arteriais que não induzem a tolerância rápida observada com os nitratos. O nitrito de amila pode ser utilizado de forma abusiva em razão da euforia que provoca, e sua combinação com inibidores da fosfodiesterase, como a sildenafila, pode provocar hipotensão letal. O nitrito de amila vem sendo substituído por nitratos, como a nitroglicerina, cuja administração é mais fácil.

3. Nitroprusseto de sódio — O nitroprusseto de sódio, que dilata arteríolas e vênulas, é utilizado para redução rápida da pressão em caso de hipertensão arterial. Em resposta à luz, assim como a mecanismos químicos ou enzimáticos na membrana celular, o nitroprusseto de sódio sofre quebra e produz cinco moléculas de cianeto e uma única de NO. Para mais detalhes, consulte o Capítulo 11.

4. Gás NO para inalação — O próprio NO pode ser usado terapeuticamente. A inalação de NO resulta em redução da pressão arterial pulmonar com melhoria da perfusão de áreas ventiladas do pulmão. O NO inalado é usado em pacientes com hipertensão pulmonar, hipoxemia aguda e na reanimação cardiopulmonar, e há evidências de melhoria da função pulmonar a curto prazo. O NO para inalação é estocado na forma de gás comprimido associado a nitrogênio, que não reage rapidamente com o NO, devendo ser diluído até a concentração desejada antes da administração. O NO reage com o O_2 e forma o dióxido de nitrogênio, um irritante pulmonar capaz de causar prejuízo à função pulmonar (ver Capítulo 56). Além disso, o NO pode induzir a formação de metemoglobina, uma forma de hemoglobina que contém Fe^{3+} em vez de Fe^{2+} e que não se liga ao O_2 (ver Capítulo 12). Portanto, os níveis de dióxido de nitrogênio e de metemoglobina devem ser monitorados durante o tratamento com NO inalado.

5. Estratégias alternativas — Outro mecanismo capaz de potencializar a ação do NO é a inibição da fosfodiesterase, a enzima que degrada o GMPc. Os inibidores da fosfodiesterase 5, como a sildenafila, prolongam a duração da elevação do GMPc induzida por NO em diversos tecidos (ver Capítulo 12).

■ ÓXIDO NÍTRICO NAS DOENÇAS

EFEITOS VASCULARES

O NO produz efeito significativo sobre o tônus da musculatura lisa vascular e a pressão arterial. Diversos vasodilatadores endotélio-dependentes, como acetilcolina e bradicinina, atuam aumentando a concentração intracelular de cálcio nas células endoteliais o que leva à síntese de NO. O NO se difunde pela musculatura lisa vascular, produzindo relaxamento do vaso (Figura 19-2). Camundongos portadores de mutação nocaute no gene da eNOS apresentam aumento do tônus vascular e elevação da pressão arterial média, indicando que a eNOS é fundamental na regulação da pressão arterial.

Independentemente de sua ação vasodilatadora e reguladora da pressão arterial, o NO também possui efeito antitrombótico. As células endoteliais e as plaquetas contêm eNOS, que atua por uma via NO-GMPc inibindo a ativação plaquetária, fenômeno que dá início à formação do trombo. Portanto, nas doenças associadas à disfunção do endotélio, a redução associada na produção de NO leva a aumento da tendência de funcionamento anormal de plaquetas e de trombose. O NO talvez tenha um efeito inibidor adicional sobre a coagulação sanguínea, estimulando a fibrinólise por meio de ação sobre o plasminogênio.

O NO também tem efeito protetor contra aterogênese. O principal mecanismo antiaterogênico do NO envolve a inibição de proliferação e migração de células musculares lisas vasculares. Em estudos com animais, a proliferação miointimal pós-angioplastia foi bloqueada por doadores de NO, por transferência do gene NOS e por inalação de NO. O NO reduz a adesão endotelial de monócitos e leucócitos, etapas iniciais no desenvolvimento de placas ateromatosas. Esse efeito é explicado pela ação inibidora do NO sobre a expressão de moléculas de adesão sobre a superfície endotelial. Além disso, o NO pode atuar como antioxidante, bloqueando a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e, desta forma, evitando ou reduzindo a formação de células espumosas na parede vascular. A formação de placa também é afetada pela redução NO-dependente da permeabilidade da célula endotelial às lipoproteínas. A importância da eNOS na doença cardiovascular é corroborada por experimentos que demonstram maior aterosclerose em animais tratados com inibidores da eNOS. Os fatores de risco para aterosclerose, como tabagismo, hiperlipidemia, diabetes

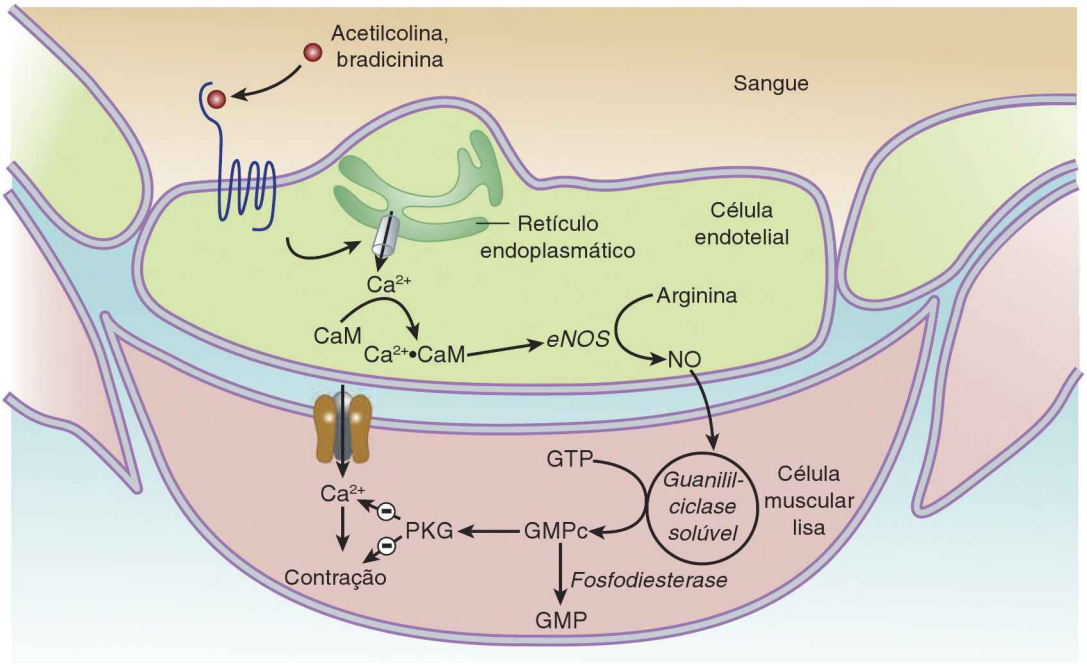


FIGURA 19-2 Regulação do relaxamento do vaso por óxido nítrico (NO) derivado de endotélio. Vasodilatadores endógenos, como, por exemplo, acetilcolina e bradicinina, ativam a síntese de NO nas células endoteliais da luz, levando a efluxo de cálcio (Ca^{2+}) do retículo endoplasmático para o citoplasma. O cálcio liga-se à calmodulina (CaM), o que ativa a NO sintase endotelial (eNOS), resultando em síntese de NO a partir da L-arginina. O NO penetra nas células musculares lisas, onde ativa a guanililciclase solúvel e a síntese de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O GMPc liga-se e ativa a proteinocinase G (PKG), resultando em redução global no influxo de cálcio e inibição da contração muscular dependente de cálcio. A PKG também pode bloquear outras vias que levam à contração muscular. A sinalização do GMPc é bloqueada pelas fosfodiesterases que convertem GMPc em GMP.

melito e hipertensão arterial, estão associados à menor produção de NO pelo endotélio com aumento da aterogênese.

CHOQUE SÉPTICO

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica causada por infecção. As endotoxinas componentes da parede bacteriana, junto com fator de necrose tumoral α e outras citosinas, induzem à síntese de iNOS em macrófagos, neutrófilos e células T, assim como em hepatócitos, células musculares lisas, células endoteliais e fibroblastos. Essa geração disseminada de NO resulta em hipotensão intensa, choque e, em alguns casos, morte. A hipotensão é atenuada ou revertida com inibidores da NOS em seres humanos, assim como em animais (Tabela 19-3). Uma reversão semelhante da hipotensão é produzida por compostos que previnem a ação do NO, como o azul de metileno, um inibidor da guanililciclase solúvel. Além disso, camundongos nocaute sem um gene funcional para iNOS são mais resistentes a endotoxinas do que os camundongos não modificados. Contudo, a despeito da capacidade de os inibidores da NOS amenizarem a hipotensão de pacientes em sepse, não se observou melhoria global na sobrevida daqueles com sepse causada por Gram-negativos tratados com inibidores da NOS. A falta de benefício talvez reflita a incapacidade dos inibidores da NOS utilizados nesses ensaios de diferenciar entre as isoformas de NOS, ou a inibição concorrente de aspectos benéficos da sinalização produzida pela iNOS.

INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO

A produção de NO tem um papel benéfico e um papel prejudicial na resposta imune do hospedeiro e no processo inflamatório. A resposta do hospedeiro à infecção ou a uma lesão envolve recrutamento de leucócitos e liberação de mediadores

TABELA 19-3 Alguns inibidores da síntese ou da função do óxido nítrico

Inibidor	Mecanismo	Comentário
N^{ω}-Monometil-L-arginina (L-NMMA)	Inibidor competitivo, liga-se ao sítio de ligação da arginina na NOS	Inibidor não seletivo da NOS
N^{ω}-Nitro-L-arginina metil éster(L-NAME)	Inibidor competitivo, liga-se ao sítio de ligação da arginina na NOS	Inibidor não seletivo da NOS
7-Nitroindazol	Inibidor competitivo, liga-se aos sítios da tetraidrobiopterina e de ligação da arginina na NOS	Parcialmente seletivo quanto à NOS-1 *in vivo*
BBS-2	Inibe a dimerização de INOS	Inibição fraca também da nNOS e da eNOS
Hemoglobina	Eliminador de NO	

NOS, óxido nítrico sintase; BBS-2, imidazol pirimidínico.

inflamatórios como fator de necrose tumoral e interleucina-1. Com isso, há indução de iNOS em leucócitos, fibroblastos e outros tipos celulares. O NO produzido, junto com o peroxinitrito que se forma a partir de sua interação com o superóxido, é um importante microbicida. O NO parece ter papel importante no organismo via imunidade celular. Quando estimuladas por antígenos estranhos, as células TH1 (ver Capítulo 55) respondem sintetizando NO, que interfere nas células TH1. A importância do NO na função da célula TH1 é demonstrada pela redução na resposta de proteção a parasitas injetados em modelos que usam animais após inibição da iNOS. O NO também estimula a síntese de prostaglandinas inflamatórias, ativando a isoenzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2). Por meio de seus efeitos sobre a COX-2, seu efeito vasodilatador direto e outros mecanismos, o NO produzido durante a inflamação contribui para o eritema, para a permeabilidade vascular e para o edema subsequente associados à inflamação aguda.

Entretanto, nos quadros inflamatórios agudos e crônicos, a produção prolongada ou excessiva de NO talvez agrave a lesão tecidual. De fato, lesões de psoríase, epitélio das vias respiratórias da asma e lesões intestinais inflamatórias demonstram níveis elevados de NO e iNOS, sugerindo que a indução persistente de iNOS talvez contribua para a patogênese da doença. Além disso, esses tecidos também apresentam níveis aumentados de nitrotirosina, indicando formação excessiva de peroxinitrito. Em diversos modelos que usam animais para investigação de artrite, o aumento na produção de NO por suplementação dietética de L-arginina agrava a artrite, enquanto observou-se efeito de proteção com a administração de inibidores da iNOS. Assim, a inibição da via do NO produz efeito benéfico sobre diversas doenças inflamatórias agudas e crônicas.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O NO tem papel importante como neurotransmissor no sistema nervoso central (ver Capítulo 21). Diferentemente dos transmissores clássicos, como glutamato ou dopamina, estocados nas vesículas sinápticas e liberados na fenda sináptica com fusão de vesículas, o NO não fica estocado, mas é sintetizado sob demanda para imediatamente difundir-se às células vizinhas. A síntese de NO é induzida em sítios pós-sinápticos nos neurônios, na maioria das vezes em função de ativação do receptor de glutamato do tipo NMDA*, resultando em influxo de cálcio e ativação da nNOS. Em diversos tipos de neurônio, a eNOS também está presente e é ativada pela via de neurotransmissores que levam a influxo de cálcio. O NO com síntese pós-sináptica pode funcionar como mensageiro retrógrado difundindo-se à terminação pré-sináptica e aumentando a eficiência na liberação do neurotransmissor para, assim, regular a plasticidade sináptica, o processo de reforço sináptico subjacente ao aprendizado e à memória. Considerando que a ativação aberrante do receptor tipo NMDA com síntese excessiva de NO está associada à morte neuronal excitotóxica em diversas doenças neurológicas, inclusive acidente vascular encefálico, esclerose lateral amiotrófica e doença de Parkinson, o tratamento com inibidores da NOS talvez reduza o dano neuronal nessas condições. Contudo, os ensaios clínicos realizados não confirmaram de forma definitiva benefícios com o uso de inibidores da NOS, o que pode ser reflexo da falta de seletividade resultante da inibição dos efeitos benéficos da eNOS.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Os neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) estão amplamente distribuídos nos tecidos periféricos, sobretudo nos sistemas gastrintestinal e reprodutor (ver Capítulo 6). Há um volume considerável de evidências a implicar o NO como mediador de determinadas ações dos NANC, e alguns neurônios NANC parecem liberar NO. Acredita-se que a ereção do pênis seja causada por liberação de NO por neurônios NANC; o NO promove relaxamento da musculatura lisa no corpo cavernoso — o fator inicial para a ereção do pênis —, e demonstrou-se que a inibição da NOS evita a ereção causada por estimulação do nervo pélvico em ratos. Uma abordagem bem estabelecida para o tratamento da disfunção erétil é aumentar o efeito de sinalização por NO, inibindo a quebra de GMPc pela fosfodiesterase (isoforma 5 da PDE) presente na musculatura lisa do corpo cavernoso, com a administração de fármacos como sildenafila, tadalafila e vardenafila (ver Capítulo 12).

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

O NO é administrado por inalação (ver "Preparações disponíveis") a recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica associada à hipertensão pulmonar. O tratamento atual para insuficiência grave na troca gasosa do recém-nato é feito com oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO), que não afeta diretamente a pressão vascular pulmonar. A inalação de NO produz dilatação dos vasos pulmonares, resultando em redução da resistência vascular pulmonar e diminuição da pressão arterial pulmonar. O NO inalado também melhora a oxigenação, reduzindo o desequilíbrio na relação ventilação/perfusão nos pulmões. A inalação de NO resulta em dilatação de vasos nas regiões mais bem ventiladas dos pulmões, redistribuindo o fluxo sanguíneo para poupar as áreas mal ventiladas. A inalação de NO normalmente não produz efeitos evidentes sobre a circulação sistêmica. O NO inalado também se mostrou capaz de melhorar a função cardiopulmonar em adultos portadores de hipertensão arterial pulmonar.

Uma abordagem adicional para o tratamento de hipertensão pulmonar é potencializar a ação do NO sobre o leito vascular pulmonar. Em razão da grande concentração de PDE-5 no leito vascular pulmonar, a administração de inibidores da PDE-5, como sildenafila e tadalafila, induz à vasodilatação e à redução acentuada da pressão arterial pulmonar (ver também o Capítulo 12).

---

* N. de T. Sigla para *N*-metil-D-Aspartato.

RESUMO Óxido nítrico

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ÓXIDO NÍTRICO (NO)				
	O NO ativa a guanililciclase solúvel aumentando a concentração de GMPc na musculatura lisa vascular	Vasodilatador; relaxa outros músculos lisos; a inalação de NO aumenta o fluxo sanguíneo nas regiões do pulmão expostas a ele e reduz a resistência vascular pulmonar	Insuficiência respiratória hipoxêmica e hipertensão pulmonar	Gás inalado; *Toxicidade*: Metemoglobinemia

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Óxido Nítrico

Inalatório: gás com 100 e 800 ppm

REFERÊNCIAS

Chen Z, Stamler JS: Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Trends Cardiovasc Med 2006;16:259.

Griffiths MJ, Evans TW: Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683.

Guix FX et al.: The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. Prog Neurobiol 2005;76:126.

McMillan K et al.: Allosteric inhibitors of inducible nitric oxide synthase dimerization discovered via combinatorial chemistry. Proc Nat Acad Sci USA 2000;97:1506.

Moncada S, Higgs EA: The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. Br J Pharmacol 2006;147:S193.

Napoli C, Ignarro LJ: Nitric oxide-releasing drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:97.

Paige JS, Jaffrey, SR: Pharmacologic manipulation of nitric oxide signaling: Targeting NOS dimerization and protein-protein interactions. Curr Topics Med Chem 2007;7:97.

Ramani GV, Park MH: Update on the clinical utility of sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Drug Des Devel Ther 2010;4:61.

Wimalawansa SJ: Nitric oxide: New evidence for novel therapeutic indications. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1935.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

20

Fármacos usados em casos de asma

Homer A. Boushey, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma menina de 10 anos de idade com história de asma mal controlada apresenta-se ao serviço de emergência com taquipneia e sibilos inspiratórios e expiratórios audíveis. Está pálida, recusa-se a ficar deitada e parece muito assustada. Seu pulso está em 120 bpm e a frequência respiratória em 32/min. A mãe relata que a menina acabou de se recuperar de uma gripe leve e estava bem até esta tarde. A criança faz uso de inalador (salbutamol), mas "apenas quando realmente necessário" porque seus pais temem que ela se torne muito dependente do medicamento. A mãe administrou duas inalações imediatamente antes de se dirigir ao hospital, mas aparentemente o "medicamento não ajudou em nada". Que medidas emergenciais estão indicadas? Como deve ser alterado o tratamento a longo prazo?

Do ponto de vista clínico, a asma é caracterizada por crises recorrentes de falta de ar, sensação de aperto no peito e sibilos frequentemente associados à tosse; fisiologicamente, por estreitamento disseminado e reversível dos brônquios e por aumento acentuado da responsividade brônquica aos estímulos inalados; e, patologicamente, por inflamação linfocítica e eosinofílica da mucosa brônquica. Também é caracterizada por "remodelamento" patológico da mucosa brônquica, com espessamento da lâmina reticular sob o epitélio respiratório e hiperplasia das células de todos os elementos estruturais da parede das vias respiratórias — vasos, músculo liso, glândulas secretoras e células caliciformes.

Na asma leve, os sintomas ocorrem ocasionalmente, em função de exposição a alergênios ou a determinados poluentes, exercícios físicos ou após infecção viral das vias respiratórias superiores. Nas formas mais graves de asma, observam-se crises frequentes de dispneia e sibilos, especialmente à noite, ou com estreitamento crônico das vias respiratórias, causando dificuldades respiratórias crônicas. Tais consequências da asma são consideradas em grande parte evitáveis, uma vez que estão disponíveis tratamentos efetivos para resolução do broncospasmo agudo ("lenitivos a curto prazo") e para redução de sintomas e prevenção de crises ("controladores a longo prazo"). Acredita-se que a persistência dos gastos excessivos com o atendimento de asmáticos, determinados em grande parte pelos custos do tratamento das crises, reflita a subutilização dos recursos terapêuticos disponíveis.

As causas da constrição das vias respiratórias observada nas crises agudas de asma incluem contração da musculatura lisa das vias respiratórias, inspissação de tampões de muco espesso no lúmen das vias respiratórias e espessamento da mucosa brônquica causado por edema, infiltração celular e hiperplasia de células secretoras, vasculares e musculares lisas. Dentre essas causas de obstrução das vias respiratórias, a contração da musculatura lisa é a mais facilmente reversível pelos tratamentos atuais; a reversão do edema e da infiltração celular requer tratamento mantido com agentes anti-inflamatórios.

Assim, o alívio a curto prazo é obtido de forma mais efetiva com agentes capazes de relaxar a musculatura lisa, sendo que os mais efetivos e mais utilizados são os agonistas dos receptores β-adrenérgicos (Capítulo 9). Para reversão de constrição das vias respiratórias também são usados teofilina, uma metilxantina, e agentes antimuscarínicos (Capítulo 8).

O controle a longo prazo é obtido de forma mais efetiva com agentes anti-inflamatórios, como os corticosteroides inalatórios. Também pode ser obtido, ainda que de forma menos efetiva, com um antagonista da via do leucotrieno ou com um inibidor da desgranulação de mastócitos, como o cromoglicato dissódico ou a nedocromila. Finalmente, em ensaios clínicos foi confirmada a eficácia do tratamento da asma grave com um anticorpo monoclonal humanizado, o omalizumabe, especificamente direcionado contra a IgE, o anticorpo responsável pela sensibilização alérgica.

A distinção entre "lenitivos de curto prazo" e "controladores a longo prazo" não é nítida. Os corticosteroides inalatórios, considerados controladores de longo prazo, produzem discreta broncodilatação imediata. A teofilina, considerada broncodilatadora, inibe algumas das funções dos linfócitos e produz redução discreta na inflamação da mucosa das vias respiratórias. A teofilina também facilita a ação anti-inflamatória

dos corticosteroides inalatórios. Isto também ocorre com os β-agonistas de ação prolongada, como salmeterol e formoterol, que são efetivos para aumentar o controle da asma quando associados ao tratamento com corticosteroide inalatório, embora nenhum tenha efeito anti-inflamatório quando usado como agente único.

Este capítulo apresentará a farmacologia básica das metilxantinas, cromoglicato dissódico, inibidores da via dos leucotrienos e anticorpo monoclonal anti-IgE — cuja utilização medicinal se dá quase exclusivamente em doenças pulmonares. As outras classes de fármacos listados anteriormente serão discutidas em relação ao tratamento da asma.

PATOGÊNESE DA ASMA

O modelo imunológico clássico da asma a apresenta como uma doença mediada por imunoglobulina reagínica (IgE). Os materiais estranhos que induzem a produção de IgE são denominados "alergênios"; os mais comuns são proteínas de poeira doméstica, ácaros, baratas, pelos de animais, bolor e pólens. A tendência a produzir anticorpos tipo IgE é geneticamente determinada; a asma e outras doenças alérgicas têm distribuição familiar. Uma vez produzidos, os anticorpos IgE ligam-se a mastócitos na mucosa das vias respiratórias (Figura 20-1). Na reexposição a um alergênio específico, a interação antígeno/anticorpo sobre a superfície dos mastócitos desencadeia a liberação de mediadores acumulados nos grânulos celulares e a síntese e liberação de outros mediadores. Histamina, triptase, leucotrienos C_4 e D_4 e prostaglandina D_2 são liberados e difundem-se pela mucosa das vias respiratórias, desencadeando a contração da musculatura e o extravasamento vascular responsáveis pela broncoconstrição aguda da "reação asmática imediata". Esta resposta inicial com frequência é seguida em 3 a 6 horas por uma segunda fase de broncoconstrição mantida, a "reação asmática tardia",

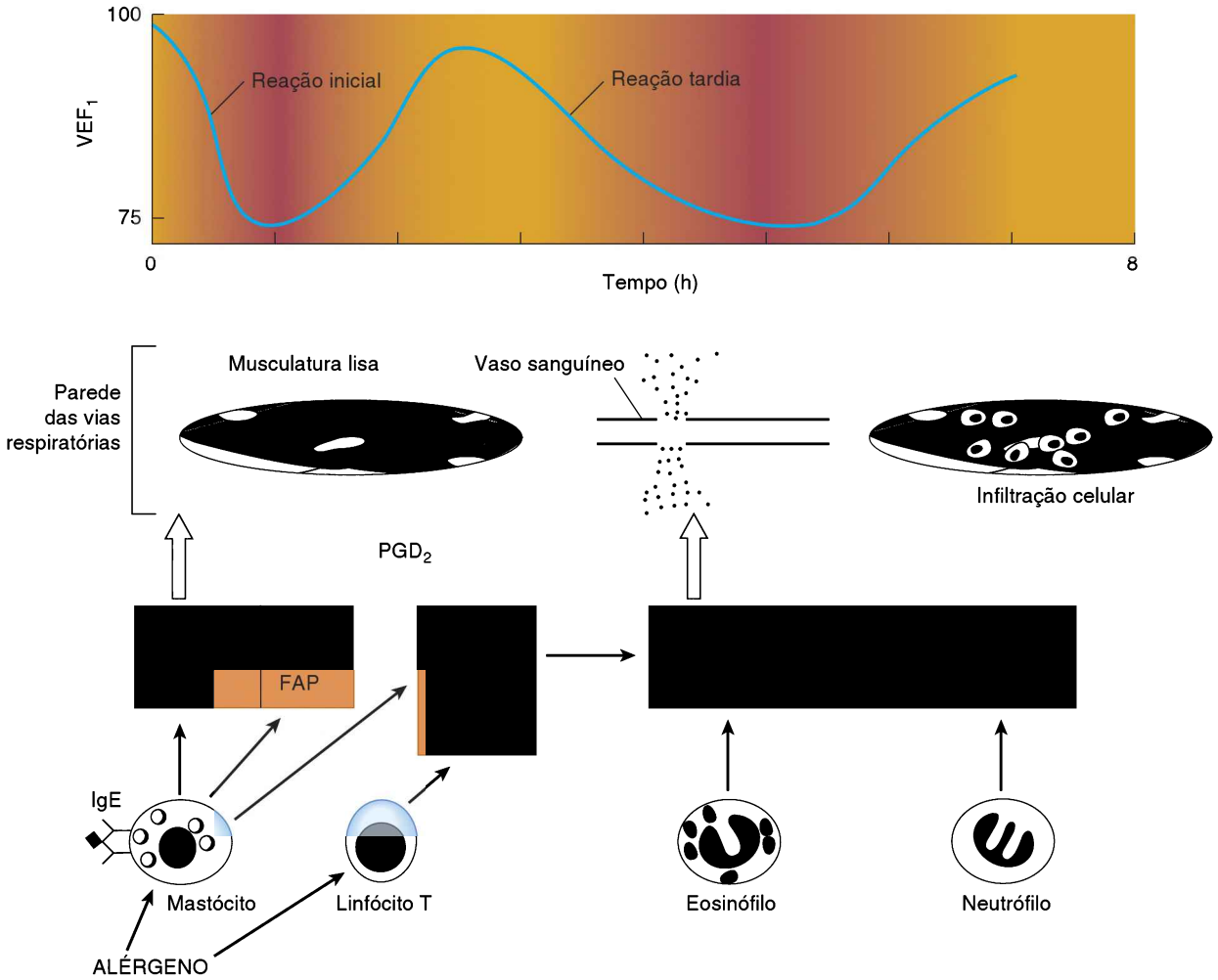


FIGURA 20-1 Modelo conceitual para imunopatogênese da asma. A exposição a um alérgeno estimula a síntese de IgE que se liga a mastócitos na mucosa das vias respiratórias. Quando há reexposição, ocorre interação antígeno-anticorpo sobre a superfície de mastócitos, o que desencadeia a liberação de mediadores da anafilaxia: histamina, triptase, prostaglandina D_2 (PGD_2), leucotrieno C_4 e fator ativador de plaquetas (FAP). Esses agentes produzem contração da musculatura lisa das vias respiratórias, causando queda imediata do VEF_1. A reexposição ao alergênio também estimula síntese e liberação de diversas citosinas por linfócitos T e mastócitos: interleucinas 4 e 5, fator estimulador de colônia de granulócitos-mastócitos (FEC-GM), fator de necrose tumoral (TNF) e fatores de crescimento de tecidos (FCTs). Essas citosinas, por sua vez, atraem e ativam eosinófilos e neutrófilos, cujos produtos incluem proteína catiônica eosinofílica (PCE), proteína básica principal (PBP), proteases e FAP. Esses mediadores causam edema, hipersecreção de muco, contração da musculatura lisa e aumento da reatividade brônquica associados à reação asmática tardia, indicada por uma segunda queda no VEF_1 3 a 6 horas após a exposição.

associada a influxo de células inflamatórias na mucosa brônquica e aumento da reatividade brônquica que pode perdurar por várias semanas após a inalação de um agente alergênico. Acredita-se que os mediadores responsáveis por esta reação tardia sejam citosinas caracteristicamente produzidas por linfócitos TH2, particularmente as interleucinas 5, 9 e 13. Supõe-se que tais citosinas atraiam e ativem eosinófilos, estimulem a produção de IgE por linfócitos B e a produção de muco pelas células epiteliais brônquicas. Não está claro se são linfócitos ou mastócitos da mucosa brônquica a fonte principal dos mediadores responsáveis pela reação inflamatória tardia, mas atribuem-se os benefícios do tratamento com corticosteroides à inibição da produção de citosinas inflamatórias nas vias respiratórias.

O modelo de provocação por alergênio não reproduz todos os fatores envolvidos com a asma. A maioria das crises de asma não é desencadeada por alergênios inalados, mas sim por infecções respiratórias virais. Alguns adultos com asma não apresentam sinais de sensibilidade alérgica a alergênios e, mesmo nos indivíduos com sensibilidade alérgica, a intensidade dos sintomas mantém correlação fraca com a concentração de alergênios na atmosfera. Além disso, o broncospasmo pode ser provocado por estímulos de natureza não alérgica, como água destilada, exercício, ar frio, dióxido de enxofre e manobras ventilatórias rápidas.

Essa tendência ao desenvolvimento de crise de asma ao se deparar com estímulos que não afetam as vias respiratórias saudáveis de não asmáticos é característica do paciente asmático e alguns a denominam "hiper-reatividade brônquica inespecífica" para distinguí-la da responsividade brônquica a antígenos específicos. A reatividade brônquica pode ser avaliada medindo-se a queda do volume expiratório final em 1 segundo (VEF_1) provocada pela inalação de concentrações crescentes de metacolina aerossolizada. A reatividade exagerada das vias respiratórias parece fundamental para a patogenesia, já que é praticamente onipresente em pacientes com asma e seu grau, grosso modo, correlaciona-se com a gravidade da doença.

Os mecanismos subjacentes à hiper-reatividade brônquica estão, de certa forma, relacionados com a inflamação na mucosa das vias respiratórias. Os fatores que aumentam a reatividade brônquica, como ozônio, inalação de alergênios e infecção por vírus respiratórios, também causam inflamação das vias respiratórias. O aumento na reatividade por inalação de alergênios está associado a aumento de eosinófilos e leucócitos polimorfonucleares no lavado brônquico. O aumento da reatividade associada à resposta asmática tardia à inalação de alergênios (Figura 20-1) é mantido e, como pode ser evitado pelo tratamento com corticosteroide inalado, acredita-se que seja causado pelo processo inflamatório das vias respiratórias.

Qualquer que seja o mecanismo responsável pela hiper-reatividade brônquica, a broncoconstrição propriamente dita parece resultar não apenas de efeito direto dos mediadores liberados, mas também pela ativação que produzem de vias neurais e humorais. As evidências da importância das vias neurais vêm em grande parte de pesquisas laboratoriais feitas em animais. O broncospasmo provocado em cães por inalação de histamina é reduzido com tratamento prévio com agente anestésico inalatório tópico, por secção do nervo vago e por tratamento prévio com atropina. Contudo, em pesquisas realizadas com seres humanos asmáticos, demonstrou-se que o tratamento com atropina produz apenas redução — e não abolição — da resposta broncoespástica a estímulos antigênicos e não antigênicos. É possível que a atividade por outra via neural, como a do sistema não adrenérgico e não colinérgico, contribua para o broncospasmo em reação a estímulos (Figura 20-2).

A hipótese sugerida por esses estudos — de que o broncospasmo asmático resulta de uma combinação de liberação de mediadores e exagero na resposta aos seus efeitos — prediz que a asma poderia ser efetivamente tratada por fármacos com diferentes modos de ação. O broncospasmo asmático poderia ser revertido ou prevenido, por exemplo, por fármacos que reduzissem a quantidade de IgE ligada a mastócitos (anticorpos anti-IgE), que evitassem a desgranulação de mastócitos (cromoglicato dissódico ou nedocromil, agentes simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio), que bloqueassem a ação dos produtos liberados (anti-histamínicos e antagonistas dos receptores de leucotrienos), que inibissem o efeito da acetilcolina liberada por nervos motores vagais (antagonistas muscarínicos) ou que produzissem diretamente relaxamento da musculatura lisa (agentes simpatomiméticos, teofilina).

A segunda abordagem ao tratamento da asma é direcionada não apenas à prevenção ou reversão do broncospasmo agudo, mas também à redução do grau de responsividade brônquica. Considerando que o aumento da responsividade parece estar ligado à inflamação das vias respiratórias e que tal inflamação é um fator responsável pela reação asmática tardia, esta estratégia é implementada reduzindo-se a exposição aos alergênios que provocam a inflamação e administrando-se tratamento prolongado com agentes anti-inflamatórios, particularmente corticosteroides inalatórios.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Os fármacos mais usados no tratamento da asma são agonistas dos receptores adrenérgicos, ou agentes simpatomiméticos (utilizados como "lenitivos" ou broncodilatadores), e corticosteroides inalatórios (utilizados como "controladores" ou agentes anti-inflamatórios). Sua farmacologia básica é apresentada em outra seção (Capítulos 9 e 39). Neste capítulo, revisaremos sua farmacologia no que se refere à asma.

AGENTES SIMPATOMIMÉTICOS

Os agonistas dos receptores adrenérgicos apresentam diversas ações farmacológicas que são importantes no tratamento da asma. Eles relaxam a musculatura lisa e inibem a liberação de mediadores broncoconstritores pelos mastócitos. Também podem inibir o derrame microvascular e aumentar o transporte mucociliar aumentando a atividade ciliar. Assim como em outros tecidos, os β-agonistas estimulam a adenililciclase e aumentam a síntese intracelular de AMP cíclico (AMPc) (Figura 20-3).

A ação mais bem caracterizada dos agonistas adrenérgicos nas vias respiratórias é o relaxamento da musculatura lisa. Embora não haja evidências de inervação simpática direta na musculatura lisa das vias respiratórias de seres humanos, há evidências abundantes da presença de receptores adrenérgicos

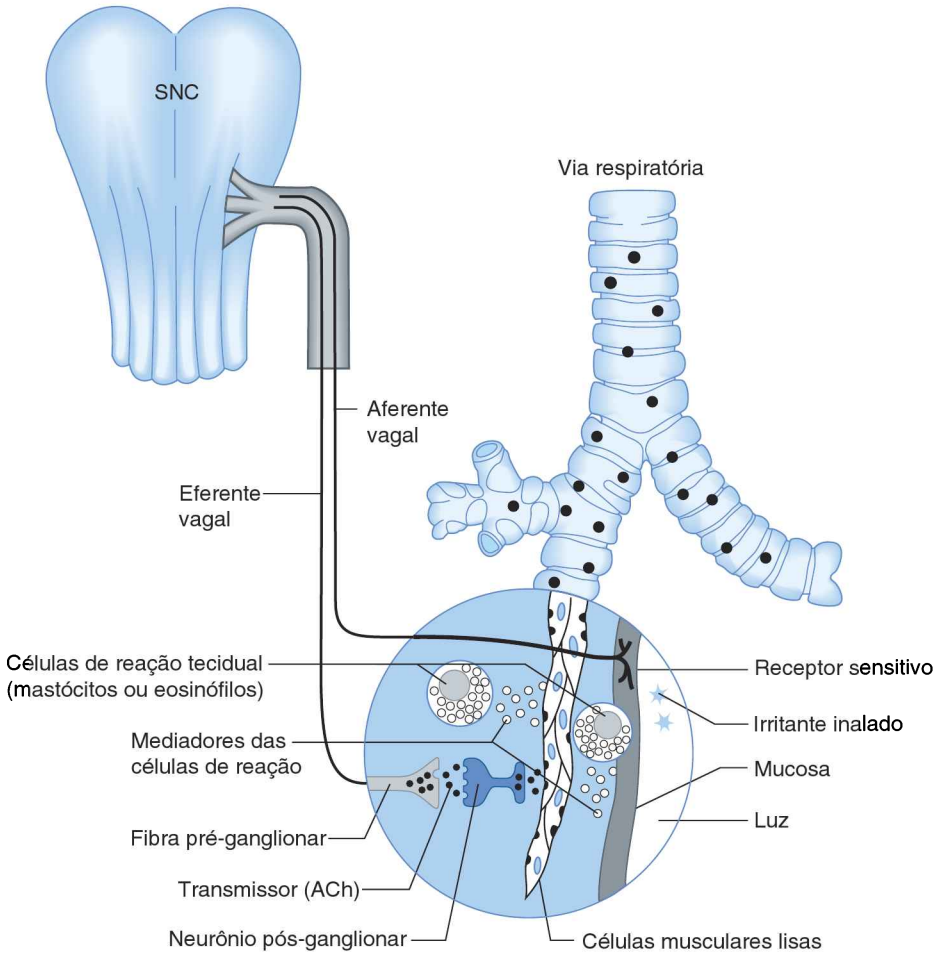


FIGURA 20-2 Mecanismos de resposta a irritantes inalados. As vias respiratórias estão representadas microscopicamente por um corte transversal da parede com ramificações de terminações sensitivas vagais cursando adjacentes à luz. Vias aferentes do nervo vago cursam em direção ao sistema nervoso central (SNC); as vias eferentes originadas no SNC cursam até os gânglios eferentes. Fibras pós-ganglionares liberam acetilcolina (ACh) que se liga a receptores muscarínicos sobre a musculatura lisa das vias respiratórias. Materiais inalados podem provocar broncoconstrição por meio de diversos mecanismos. Primeiro, desencadeando a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos. Segundo, estimulando receptores aferentes que dão início à broncoconstrição reflexa ou que liberam taquicininas (p. ex., substância P) que estimulam diretamente a contração da musculatura lisa.

nos músculos lisos das vias respiratórias. De forma geral, a estimulação de receptores β_2 relaxa a musculatura lisa das vias respiratórias, inibe a liberação de mediadores e produz taquicardia e tremores de músculos esqueléticos como efeitos colaterais.

Os agentes simpatomiméticos mais utilizados no tratamento da asma são epinefrina, efedrina, isoproterenol e salbutamol, entre outros agentes β_2-seletivos (Figura 20-4). Considerando que epinefrina e isoproterenol aumentam a frequência e a força de contração cardíaca (efeitos mediados principalmente por receptores β_1), esses fármacos ficam reservados para uso apenas em situações específicas (ver adiante).

Em geral, os agonistas dos receptores adrenérgicos são administrados por inalação por ser este o método que produz os maiores efeitos locais sobre a musculatura lisa das vias respiratórias com o mínimo de efeitos sistêmicos. A deposição de aerossóis depende de tamanho da partícula, padrão de ventilação e geometria das vias respiratórias. Mesmo com partículas de tamanho ideal variando entre 2 e 5 mm, 80 a 90% da dose total de aerossol ficam depositados na boca e faringe. As partículas com menos de 1 a 2 μm mantêm-se em suspensão e podem ser exaladas. A deposição do aerossol nos brônquios aumenta com a inalação lenta em inspiração quase total e mais de cinco segundos prendendo o ar ao final da inspiração.

A **epinefrina** é um broncodilatador efetivo de ação rápida quando injetada por via subcutânea (0,4 mL de solução 1:1.000) ou quando inalada na forma de microaerossol a partir de um frasco pressurizado (320 μg por aplicação). A broncodilatação máxima é obtida 15 minutos após a inalação e perdura por 60 a 90 minutos. Como a epinefrina estimula receptores α e β_1 assim como β_2, taquicardia, arritmias e crises de angina de peito são efeitos colaterais problemáticos. Os efeitos cardiovasculares da epinefrina são úteis para o tratamento da vasodilatação aguda e do choque, assim como do broncospasmo, encontrados na anafilaxia, mas para casos de asma foi substituída por outros agentes seletivos para receptores β_2.

A **efedrina** já era usada na China mais de 2.000 anos antes de sua introdução na medicina ocidental em 1924. Em comparação com a epinefrina, a efedrina tem ação mais longa, atividade por via oral, efeitos centrais mais acentuados e potência mais baixa. Em razão do desenvolvimento de β_2-agonistas mais

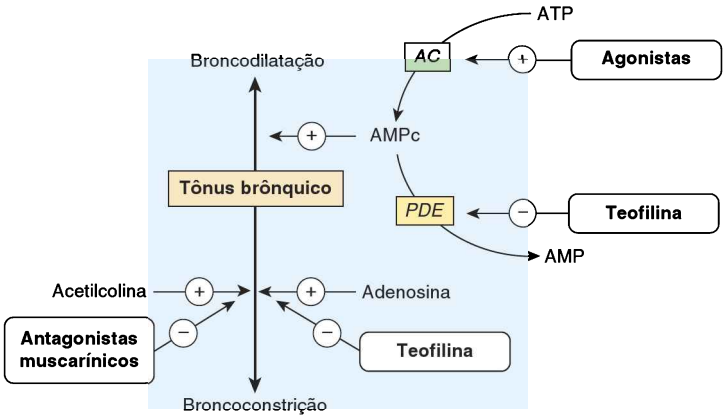


FIGURA 20-3 A broncodilatação é induzida pelo AMPc. A concentração intracelular de AMPc pode ser aumentada pelo uso de agonistas dos receptores β, que aumentam a velocidade de síntese pela adenililciclase (AC), ou por inibidores da fosfodiesterase (PDE, de *phosphodiesterase*) como a teofilina, que reduzem a velocidade de sua degradação. A broncoconstrição pode ser inibida por antagonistas muscarínicos e possivelmente por antagonistas da adenosina.

seletivos e eficazes, atualmente é rara a utilização da efedrina no tratamento da asma.

O **isoproterenol** é um broncodilatador potente; quando inalado na forma de microaerossol a partir de frasco pressurizado, 80 a 120 μg de isoproterenol produzem broncodilatação máxima em cinco minutos. A ação do isoproterenol dura 60 a 90 minutos. O aumento na taxa de mortalidade relacionada com asma havido no Reino Unido em meados da década de 1960 foi atribuído a arritmias cardíacas causadas pelo uso de doses elevadas de isoproterenol inalado. Atualmente é raro o uso deste medicamento no tratamento da asma.

Fármacos β_2-seletivos

Os fármacos agonistas seletivos dos receptores β_2, particularmente o salbutamol, hoje são os agentes simpatomiméticos mais utilizados no tratamento da broncoconstrição asmática (Figura 20-4). Esses agentes diferem da epinefrina na sua

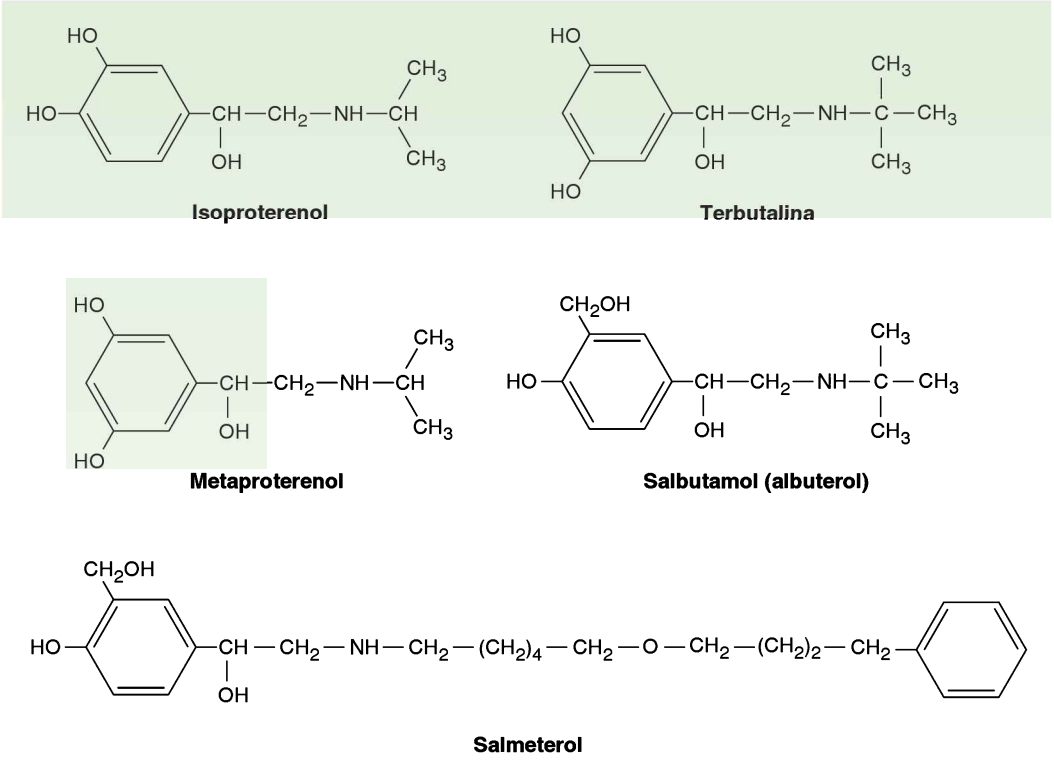


FIGURA 20-4 Estruturas do isoproterenol e de diversos análogos β_2-seletivos.

estrutura por terem maior substituição do grupo amino e na posição dos grupos hidroxila no anel aromático. São efetivos quando inalados ou administrados por via oral e apresentam maior duração de ação.

Salbutamol, terbutalina, metaproterenol e **pirbuterol** estão disponíveis em inalador de dose medida. Administrados por inalação, esses agentes causam broncodilatação equivalente à produzida pelo isoproterenol. A broncodilatação atinge o máximo em 15 a 30 minutos e se mantém por 3 a 4 horas. Todos podem ser diluídos em soro para serem administrados por nebulização. Considerando que as partículas geradas pelo nebulizador são muito maiores do que as produzidas por inalador de dose medida, é necessário administrar doses muito maiores (2,5 a 5 mg vs. 100 a 400 mcg), mas sem maior efetividade. O tratamento com nebulizador deve, portanto, ser limitado a pacientes que não consigam coordenar a inalação por inalador de dose medida.

A maioria das preparações de fármacos β_2-seletivos é uma mistura de isômeros *R* e *S*. Apenas os isômeros *R* ativam receptores β-agonistas. Com o argumento de que o isômero *S* pode promover inflamação, desenvolveu-se uma preparação purificada de isômero *R* de salbutamol (levossalbutamol). Resta comprovar se tal preparação de fato representa vantagem significativa para uso clínico.

Salbutamol e terbutalina também estão disponíveis na forma de comprimidos. Um comprimido duas a três vezes ao dia é o esquema habitual; os principais efeitos colaterais, como tremor de músculos esqueléticos, nervosismo e fraqueza ocasional, podem ser reduzidos iniciando-se o tratamento com meia dose nas primeiras duas semanas. Esta via de administração não tem qualquer vantagem sobre o tratamento inalatório e, portanto, raramente é prescrita.

Desses agentes, apenas a terbutalina está disponível para injeção subcutânea (0,25 mg). As indicações para essa via são semelhantes àquelas para epinefrina subcutânea — asma grave requerendo tratamento de emergência quando não houver aerossol disponível ou quando este tenha se mostrado ineficaz —, mas deve-se recordar que a maior duração do efeito da terbutalina significa a possibilidade de efeito cumulativo após injeções repetidas.

Há uma nova geração de β_2-agonistas de ação prolongada que inclui **salmeterol** (um agonista parcial) e **formoterol** (um agonista pleno). Ambos os fármacos são agonistas β_2-seletivos potentes que obtêm longa duração de ação (12 horas ou mais) como resultado de alta lipossolubilidade. Isso permite sua dissolução em altas concentrações na membrana celular dos músculos lisos ou, possivelmente, sua ligação a moléculas "ancoradouras" na vizinhança do receptor adrenérgico. Esses fármacos parecem interagir com os corticosteroides inalatórios aumentando o controle sobre a asma. Como não possuem ação anti-inflamatória, não são recomendados como monoterapia para asma. Um β-agonista de ação ultralonga, **indacaterol**, foi aprovado para uso na Europa. A posologia indicada é a administração apenas uma vez ao dia, mas é usado somente para tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Não há dados sobre sua eficácia e segurança no tratamento da asma.

Toxicidade

O uso de agentes simpatomiméticos por inalação inicialmente gerou preocupação quanto à possibilidade de arritmias cardíacas e quanto a hipoxemia aguda e taquifilaxia ou tolerância quando usados de forma repetida. É verdade que a ação vasodilatadora dos β_2-agonistas pode aumentar a perfusão em unidades mal ventiladas dos pulmões, reduzindo transitoriamente a pressão de oxigênio arterial (PaO_2). Entretanto, esse efeito geralmente é pequeno e pode ocorrer com qualquer broncodilatador; a significância desse efeito depende da PaO_2 inicial do paciente. A administração de oxigênio suplementar, rotineira no tratamento de crises graves de asma, elimina qualquer preocupação quanto a esse efeito. A outra preocupação, de que as doses habituais utilizadas no tratamento com β-agonistas possam causar arritmias cardíacas letais, não parece ter fundamento. Nos pacientes que se apresentam em emergências para tratamento de asma grave, possíveis irregularidades no ritmo cardíaco tendem a *melhorar* com a melhora na troca de gases obtida com o tratamento usando broncodilatador e administração de oxigênio.

A concepção de que β-agonistas possam piorar clinicamente a asma induzindo taquifilaxia não foi confirmada. A maioria dos trabalhos demonstrou apenas pequenas alterações na resposta broncodilatadora à estimulação β após tratamento prolongado com β-agonistas, mas em alguns trabalhos demonstrou-se redução na capacidade de inibir a resposta à provocação por exercício, metacolina ou antígeno (a denominada perda da ação broncoprotetora).

Embora seja verdade que os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos pareçam broncodilatadores efetivos e seguros para serem usados "de acordo com a necessidade", há algumas evidências de risco de efeitos colaterais por tratamento crônico com β-agonistas de ação prolongada. Suspeita-se que tais riscos sejam maiores para indivíduos portadores de uma variante genética para o receptor β, especificamente no *locus* B-16 do receptor β. Análises retrospectivas de estudos com tratamento regular com β-agonistas inalados sugeriram que o controle da asma é reduzido em pacientes homozigotos para arginina neste *locus*, um genótipo encontrado em 16% dos brancos e mais comumente em afrodescendentes norte-americanos. Pareceu tentador especular que uma variação genética talvez estivesse por trás do relato de aumento na mortalidade por asma causada por uso regular de β-agonistas de ação prolongada em estudos envolvendo um grande número de pacientes (ver adiante), mas deve-se notar que foram observadas diferenças triviais em diversas medições para controle da asma em um estudo comparando pacientes com genótipos Arg/Arg ou Gly/Gly tratados com salmeterol associado a corticosteroide inalatório. Embora os estudos até o momento não tenham comprovado que variações genéticas neste sítio particular do gene para receptor β estejam relacionadas com respostas adversas ao tratamento prolongado com β-agonistas, estudos farmacogenéticos sobre o tratamento da asma continuarão sendo um foco importante de pesquisa, como uma abordagem para o desenvolvimento de "tratamentos personalizados" para a asma e outras doenças.

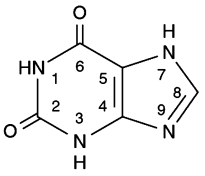
METILXANTINAS

As três metilxantinas importantes são **teofilina**, **teobromina** e **cafeína**. Sua principal fonte são bebidas (chá, cacau e café, respectivamente). A importância da teofilina como agente terapêutico no tratamento da asma foi reduzida em função da maior efetividade dos agentes adrenérgicos inalados para asma aguda e dos agentes anti-inflamatórios inalados para asma

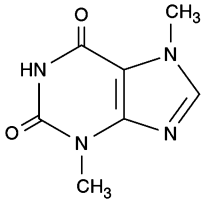
crônica, mas o custo muito baixo da teofilina é uma vantagem importante para pacientes economicamente carentes em sociedades nas quais os recursos para a saúde são escassos.

Química

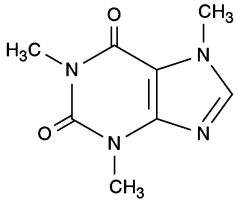
Como apresentado a seguir, a teofilina é a 1,3-dimetilxantina; a teobromina é a 3,7-dimetilxantina, e a cafeína é a 1,3,7-trimetilxantina. A preparação de teofilina comumente usada para propósitos terapêuticos é a **aminofilina**, um complexo da teofilina com etilenodiamina. A farmacocinética da teofilina será discutida adiante (ver "Utilidades clínicas das metilxantinas"). Os produtos metabólicos, as xantinas parcialmente desmetiladas (em vez de ácido úrico), são excretados na urina.



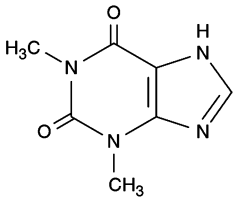
Xantina



Teobromina



Cafeína



Teofilina

Mecanismo de ação

Foram propostos diversos mecanismos para a ação das metilxantinas, mas nenhum foi definitivamente confirmado. Demonstrou-se *in vitro* que as metilxantinas são capazes de inibir diversos membros da família da enzima fosfodiesterase (PDE) (Figura 20-3). Como as PDEs hidrolisam nucleotídeos cíclicos, essa inibição resulta em maiores concentrações de AMPc e, em alguns tecidos, de GMPc. O AMPc é responsável por diversas funções celulares, incluindo, mas não de forma excludente, estimulação de função cardíaca, relaxamento de musculatura lisa e redução da atividade inflamatória e imune em células específicas.

Das diversas isoformas da PDE identificadas, a PDE4 parece a mais diretamente envolvida nas ações das metilxantinas sobre a musculatura lisa das vias respiratórias e sobre as células inflamatórias. A inibição da PDE4 nas células inflamatórias reduz a liberação de citosinas e quimiocinas, o que, por sua vez, resulta em redução da migração e ativação de células imunes.

Com a intenção de reduzir a toxicidade e ao mesmo tempo manter a eficácia terapêutica, foram desenvolvidos inibidores seletivos de diversas isoformas de PDE4. Muitos foram abandonados após terem sido demonstrados efeitos tóxicos como náuseas, cefaleia e diarreia em ensaios clínicos que determinavam redução das doses a níveis subterapêuticos. Contudo, um desses inibidores, o **roflumilaste**, foi aprovado recentemente pela Food and Drug Administration (FDA) para ser usado no tratamento de DPOC, embora não para asma.

Outro mecanismo proposto é a inibição de receptores de adenosina na superfície celular. Esses receptores modulam a atividade da adenililciclase, e demonstrou-se que a adenosina provoca contração de músculos lisos isolados das vias respiratórias e liberação de histamina de mastócitos das vias respiratórias. Contudo, também foi comprovado que derivados de xantina sem antagonismo para adenosina (p. ex., emprofilina) podem ser inibidores potentes da broncoconstrição em indivíduos asmáticos.

Alguns pesquisadores sugerem que a eficácia das teofilinas pode ser explicada por um terceiro mecanismo de ação: aumento da desacetilação da histona. A acetilação de histonas nucleares é necessária para a ativação da transcrição gênica envolvida no processo inflamatório. Os corticosteroides, ao menos em parte, atuam recrutando desacetilases de histona para o local de transcrição de genes inflamatórios, uma ação que é acentuada por doses baixas de teofilina. A partir desta interação, pode-se predizer que o tratamento com doses baixas de teofilina aumentaria a efetividade do tratamento com corticosteroide e, de fato, alguns ensaios clínicos corroboram a afirmação de que o tratamento com teofilina é efetivo para restaurar a responsividade aos corticosteroides em asmáticos tabagistas e em pacientes com algumas formas de DPOC.

Farmacodinâmica

As metilxantinas produzem efeitos sobre o SNC, os rins e os músculos cardíaco e esquelético, assim como a musculatura lisa. Dos três agentes, a teofilina é o mais seletivo nos efeitos sobre a musculatura lisa, enquanto a cafeína é o que tem efeitos mais evidentes sobre o SNC.

A. Efeitos sobre o sistema nervoso central

Em doses baixas a moderadas, as metilxantinas — especialmente a cafeína — causam ativação cortical suave com aumento do nível de alerta e redução da fadiga. A cafeína contida em bebidas — por exemplo, 100 mg em um xícara de café — é suficiente para causar nervosismo e insônia em indivíduos sensíveis e discreta broncodilatação em pacientes com asma. As doses maiores necessárias para broncodilatação mais efetiva comumente causam nervosismo e tremores em alguns pacientes. Doses muito altas, acidentais ou em tentativas de suicídio, produzem estimulação bulbar e convulsões potencialmente letais.

B. Efeitos cardiovasculares

As metilxantinas possuem efeitos cronotrópico e inotrópico positivos. Em baixas concentrações, tais efeitos parecem causados por inibição de receptores pré-sinápticos de adenosina nos nervos simpáticos aumentando a liberação de catecolamina nas terminações nervosas. As concentrações mais altas (> 10 μmol/L, 2 mg/L) associadas à inibição da PDE e ao aumento do AMPc podem resultar em aumento do influxo de cálcio. Em concentrações muito maiores (> 100 μmol/L), interrompe-se o sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

A expressão clínica de tais efeitos sobre a função cardiovascular varia entre os indivíduos. O consumo normal de café e outras bebidas que contêm metilxantinas geralmente produz discreta taquicardia, aumento no débito cardíaco e na resistência periférica com elevação discreta na pressão arterial. Em indivíduos sensíveis, o consumo de algumas xícaras de café pode resultar em arritmias. Em doses maiores, esses agentes também relaxam a musculatura lisa vascular, exceto nos vasos cerebrais, onde produzem contração.

As metilxantinas reduzem a viscosidade do sangue e em certas condições podem melhorar o fluxo sanguíneo. O mecanismo dessa ação não está bem definido, mas o efeito é explorado no tratamento de claudicação intermitente com a **pentoxifilina**, uma dimetilxantina. Contudo, não há evidências sugerindo que esse tratamento seja superior a outras abordagens.

C. Efeitos sobre o trato gastrintestinal

As metilxantinas estimulam a secreção de ácido gástrico e de enzimas digestivas. Entretanto, mesmo o café descafeinado tem efeito estimulador potente sobre a secreção, indicando que o secretagogo principal do café não é a cafeína.

D. Efeitos sobre os rins

As metilxantinas — especialmente a teofilina — têm efeito diurético fraco, que pode envolver aumento da filtração glomerular e redução da absorção tubular de sódio. A diurese não é de magnitude suficiente para ser terapeuticamente útil.

E. Efeitos sobre a musculatura lisa

A broncodilatação produzida pelas metilxantinas é a principal ação terapêutica nos casos de asma. Não há tolerância, mas os efeitos colaterais, especialmente no SNC, podem limitar a dose (ver adiante). Além dos efeitos sobre a musculatura lisa das vias respiratórias, esses agentes — em concentrações suficientes — inibem a liberação de histamina induzida por antígeno no tecido pulmonar; seu efeito sobre o transporte mucociliar é desconhecido.

F. Efeitos sobre os músculos esqueléticos

As ações das metilxantinas sobre a função respiratória talvez não se restrinjam às vias respiratórias, uma vez que elas também fortalecem as contrações de músculos esqueléticos isolados *in vitro*, melhoram a contratilidade e revertem a fadiga do diafragma em pacientes com DPOC. Este efeito sobre o desempenho do diafragma — mais do que um efeito sobre o centro respiratório — talvez seja o responsável pela capacidade da teofilina de melhorar a resposta ventilatória à hipoxia e reduzir a dispneia mesmo em pacientes com obstrução irreversível nas vias respiratórias.

Usos clínicos

Das xantinas, a teofilina é o broncodilatador mais efetivo, tendo sido comprovado repetidas vezes que é capaz de aliviar a obstrução das vias respiratórias em crises agudas de asma e reduzir a gravidade dos sintomas e o tempo de afastamento do trabalho ou da escola em pacientes com asma crônica. A teofilina base é pouco solúvel em água e, portanto, ela tem sido administrada na forma de diversos sais contendo quantidades variáveis de teofilina básica. Em sua maioria, as preparações são bem absorvidas no trato gastrintestinal, mas a absorção por via retal é inconstante.

A evolução nas preparações de teofilina veio mais de alterações no estado físico do fármaco do que de novas fórmulas químicas. Por exemplo, o aumento da área de superfície da teofilina na forma de microcristais facilita a solubilização para absorção rápida e total após administração oral. Há diversas preparações de liberação prolongada (ver "Preparações disponíveis") capazes de manter níveis terapêuticos sanguíneos por 12 horas ou mais. Essas preparações oferecem vantagens como administração menos frequente, menor flutuação nos níveis sanguíneos de teofilina e, em muitos casos, tratamento mais efetivo do broncospasmo noturno.

A teofilina deve ser utilizada somente onde houver métodos para medição de sua concentração sanguínea, uma vez que sua janela terapêutica é estreita e seus efeitos terapêuticos e tóxicos estão relacionados com a concentração no sangue. A melhora na função pulmonar está correlacionada com concentrações plasmáticas variando na faixa de 5 a 20 mg/L. Anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, cefaleia e ansiedade ocorrem em alguns pacientes com 15 mg/L e se tornam comuns acima de 20 mg/L. Níveis maiores (> 40 mg/L) podem causar convulsão ou arritmias que nem sempre são precedidas por sintomas de alarme gastrintestinais ou neurológicos.

A depuração plasmática de teofilina varia amplamente. A teofilina é metabolizada pelo fígado de forma que a administração das doses usuais a pacientes com doença hepática pode levar a concentrações tóxicas. Por outro lado, a depuração pode aumentar quando há indução de enzimas hepáticas por tabagismo ou por alterações na dieta. Em adultos normais, a depuração plasmática média é de 0,69 mL/kg/min. As crianças eliminam a teofilina mais rapidamente que os adultos (1 a 1,5 mL/kg/min). Os neonatos e os lactentes apresentam a depuração mais lenta (ver Capítulo 60). Mesmo quando a dose de manutenção é alterada para corrigir os fatores relacionados, as concentrações plasmáticas variam amplamente.

A teofilina aumenta o controle a longo prazo sobre a asma quando administrada isoladamente como monoterapia de manutenção ou quando associada a corticosteroide inalatório. É um medicamento de baixo custo que pode ser administrado por via oral. Contudo, seu uso requer medições ocasionais da concentração plasmática; frequentemente produz efeitos colaterais menores (em especial insônia), e *overdoses* acidentais ou intencionais podem resultar em intoxicação grave ou morte. Para tratamento oral com formulações de liberação imediata, a dose utilizada costuma ser de 3 a 4 mg/kg de teofilina a cada seis horas. Alterações na posologia resultam em nova concentração no estado de equilíbrio em 1 a 2 dias; portanto, aumentos na dosagem devem ser feitos com intervalos de 2 a 3 dias para que se atinja a concentração plasmática terapêutica (10 a 20 mg/L) ou surjam efeitos colaterais.

AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS

A observação da utilização das folhas da *Datura stramonium* no tratamento da asma na Índia levou à descoberta da atropina, um potente inibidor da acetilcolina nos receptores muscarínicos pós-ganglionares, como um broncodilatador. O interesse no potencial terapêutico dos agentes antimuscarínicos aumentou com a demonstração da importância do nervo vago na reação broncoespástica em animais de laboratório e com o desenvolvimento de um análogo potente da atropina mal absorvido após administração em aerossol e, portanto, relativamente livre dos efeitos sistêmicos típicos da atropina.

Mecanismo de ação

Os antagonistas muscarínicos atuam por inibição competitiva do efeito da acetilcolina nos receptores muscarínicos (Capítulo 8). Nas vias respiratórias, a acetilcolina é liberada de terminações eferentes do nervo vago, e os antagonistas muscarínicos

bloqueiam a contração da musculatura lisa das vias respiratórias e o aumento da secreção de muco que ocorre em resposta à atividade vagal (Figura 20-2). Há necessidade de concentrações muito altas — bem acima daquelas obtidas mesmo com terapia em dose máxima — para inibir a resposta dos músculos lisos das vias respiratórias à estimulação não muscarínica. Esta seletividade dos antagonistas muscarínicos explica sua utilidade como ferramenta investigativa na pesquisa do papel das vias parassimpáticas nas respostas motoras brônquicas, mas limita sua utilidade na prevenção do broncospasmo. Nas doses administradas, os agentes antimuscarínicos inibem apenas a parte da resposta mediada por receptores muscarínicos, que varia com o estímulo e parece variar também na resposta individual ao mesmo estímulo.

Utilidade clínica

Os agentes antimuscarínicos são broncodilatadores efetivos. Quando administrada por via intravenosa, a atropina, o antagonista muscarínico prototípico, produz broncodilatação em doses mais baixas do que as necessárias para causar aumento na frequência cardíaca. A seletividade do efeito da atropina pode ser aumentada pela administração de fármaco por inalação ou pelo uso de uma amônia quaternária mais seletiva derivada da atropina, o **brometo de ipratrópio**. O ipratrópio pode ser administrado em doses elevadas por essa via por ser mal absorvido para a circulação sistêmica e não penetrar imediatamente no SNC. Pesquisas realizadas com esse agente demonstraram que o grau de envolvimento das vias parassimpáticas nas respostas broncomotoras varia entre os indivíduos. Em alguns, há inibição efetiva da broncoconstrição; em outros, a inibição é apenas discreta. A falha de doses maiores de antagonistas muscarínicos em obter maior inibição da resposta nesses indivíduos indica que outros mecanismos além do reflexo parassimpático devem estar envolvidos.

Mesmo nos indivíduos menos protegidos por esse agente antimuscarínico, a broncodilatação e a inibição parcial da broncoconstrição provocada são potencialmente úteis do ponto de vista clínico, e os agentes antimuscarínicos são valiosos em pacientes com intolerância aos agentes inalatórios β-agonistas. Embora os agentes antimuscarínicos pareçam ligeiramente menos efetivos que os β-agonistas para reversão de broncospasmo, a adição de ipratrópio amplifica a broncodilatação produzida pelo salbutamol nas crises agudas e graves de asma.

O ipratrópio parece ter efetividade no mínimo semelhante nos pacientes com DPOC que tenham um componente de obstrução parcialmente reversível. Um agente antimuscarínico seletivo de ação prolongada, o **tiotrópio**, foi aprovado para tratamento de DPOC. Ele se liga aos receptores M_1, M_2 e M_3 com igual afinidade, mas sofre dissociação mais rápida nos receptores M_2, expressos em terminações nervosas eferentes. Isso significa que o tiotrópio não apresenta a autorregulação negativa da liberação de acetilcolina mediada pelo receptor M_2 e, portanto, possui algum grau de seletividade de receptor. O tiotrópio também é administrado por inalação, e uma dose única de 18 mcg apresenta ação por 24 horas. Demonstrou-se que a inalação diária de tiotrópio não apenas melhora a capacidade funcional de pacientes com DPOC, mas também reduz a frequência de exacerbações da doença, e este medicamento está aprovado pela FDA para ser usado no tratamento de DPOC. O fármaco não foi aprovado para ser usado em casos de asma, mas recentemente demonstrou-se que a associação de tiotrópio é no mínimo tão efetiva quanto a de β-agonista de ação prolongada em pacientes com asma insuficientemente controlada com monoterapia usando corticosteroide inalatório.

CORTICOSTEROIDES

Mecanismo de ação

Os corticosteroides têm sido usados para tratar asma desde 1950 e presume-se que atuem em razão de sua ampla eficácia anti-inflamatória mediada em parte pela inibição da produção de citosinas anti-inflamatórias (Capítulo 39). Eles não produzem relaxamento direto da musculatura lisa das vias respiratórias, mas reduzem a reatividade brônquica e a frequência das crises de asma quando utilizados regularmente. Seu efeito sobre a obstrução das vias respiratórias pode ser explicado em parte pela contração de vasos ingurgitados na mucosa brônquica e pela potencialização dos efeitos dos agonistas dos receptores β-adrenérgicos, mas sua ação mais importante é a inibição da infiltração de linfócitos, eosinófilos e mastócitos nas vias respiratórias de asmáticos.

Usos clínicos

Os ensaios clínicos com corticosteroides demonstram de forma consistente que esses fármacos são efetivos para melhorar todos os indicadores de controle da asma — intensidade dos sintomas, testes para avaliar o calibre das vias respiratórias e a reatividade brônquica, frequência de crises e qualidade de vida. Considerando os efeitos colaterais graves impostos por seu uso crônico, as vias oral e parenteral são reservadas aos pacientes que requeiram tratamento urgente, ou seja, aqueles que evoluam com agravamento dos sintomas apesar do tratamento de manutenção. A terapia regular ou de "controle" é feita com corticosteroides em aerossol.

O tratamento de urgência frequentemente é iniciado com dose oral diária de 30 a 60 mg de prednisona ou com dose intravenosa de 1 mg/kg de metilprednisona a cada 6 a 12 horas; a dose diária é reduzida após ter-se obtido melhora do quadro obstrutivo das vias respiratórias. Na maioria dos pacientes, a terapia sistêmica com corticosteroide pode ser suspensa em 7 a 10 dias, mas há casos de piora quando a dose é reduzida. Considerando que a supressão da suprarrenal está relacionada com a dose e que a secreção de corticosteroides endógenos tem variação diurna, costuma-se administrar os corticosteroides cedo pela manhã após o pico de secreção de hormônio adrenocorticotrópico endógeno. Contudo, para prevenção da asma noturna, os corticosteroides por via oral ou inalatória são mais efetivos quando administrados no final da tarde.

O tratamento com aerossol é a forma mais efetiva de evitar os efeitos colaterais sistêmicos do tratamento com corticosteroide. A introdução de fármacos como **beclometasona**, **budesonida**, **ciclesonida**, **flunisolida**, **fluticasona**, **mometasona** e **triancinolona** tornou possível administrar corticosteroides às vias respiratórias com absorção sistêmica mínima. A dose diária média de quatro inalações de beclometasona duas vezes ao dia (400 mcg/dia) equivale a cerca de 10 a 15 mg/dia de prednisona oral para controle da asma, com efeitos sistêmicos muito menores. De fato, uma das preocupações necessárias quando se troca a forma de tratamento com corticosteroide, passando

da via oral para a via inalatória, é reduzir a dose oral lentamente para evitar o desencadeamento de insuficiência suprarrenal. Nos pacientes que estejam necessitando de tratamento contínuo com prednisona a despeito da inalação das doses padronizadas de corticosteroide inalatório, a administração de doses mais altas parece mais efetiva; por exemplo, a inalação de doses altas de fluticasona ou de ciclesonida mostrou-se efetiva para "desmamar" pacientes da terapia crônica com prednisona. Embora essas doses elevadas de esteroides inalados possam causar supressão suprarrenal, os riscos de toxicidade sistêmica por uso crônico parecem insignificantes quando comparados àqueles relacionados com o tratamento oral que substituem.

Um problema específico causado pelo uso tópico de corticosteroides inalatórios é a candidíase de orofaringe. O risco desta complicação pode ser reduzido solicitando-se ao paciente que gargareje com água após cada inalação. Os corticosteroides também podem produzir rouquidão por efeito local direto sobre as pregas vocais. Esses agentes praticamente não apresentam outras complicações a curto prazo em adultos, mas podem aumentar o risco de osteoporose e catarata a longo prazo. Nas crianças, demonstrou-se que os corticosteroides inalados reduzem a velocidade de crescimento em cerca de 1 cm ao longo do primeiro ano de tratamento, mas não a partir de então, de forma que o efeito sobre a estatura final na vida adulta é mínimo.

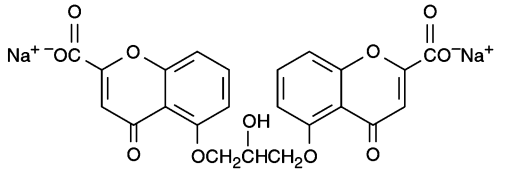
Uma abordagem moderna para reduzir o risco de toxicidade causada por absorção sistêmica de corticosteroide inalado está por trás do desenvolvimento da **ciclesonida**. Este corticosteroide recentemente aprovado é inalado como pró-fármaco ativado por clivagem por esterases presentes nas células do epitélio brônquico. Quando absorvido pela circulação, o fármaco ativo encontra-se firmemente ligado a proteínas séricas e, portanto, tem pouco acesso aos receptores de glicocorticoides na pele, nos olhos e nos ossos, reduzindo o risco de causar adelgaçamento da pele, catarata, osteoporose ou redução temporária do crescimento. A ciclesonida mostrou-se efetiva para melhorar o controle da asma em ensaios clínicos, mas as pesquisas realizadas ainda não comprovaram que este uso está associado a uma redução significativa na toxicidade sistêmica predita por seu projeto de uso como pró-fármaco com baixa atividade corticosteroide, ativado como agonista corticosteroide muito mais potente por esterases presentes no local de depósito nas vias respiratórias.

O uso crônico de corticosteroides inalatórios reduz efetivamente os sintomas e melhora a função pulmonar em pacientes com asma leve. Seu uso também reduz ou elimina a necessidade de corticosteroides orais em pacientes com formas mais graves da doença. Diferentemente do que ocorre com agentes estimuladores de receptores β e com a teofilina, o uso crônico dos corticosteroides inalatórios reduz a reatividade brônquica. Considerando sua eficácia e segurança, as diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da asma recomendam a prescrição de corticosteroides inalatórios aos pacientes que necessitem de inalações frequentes de β-agonistas para alívio dos sintomas. O tratamento deve ser mantido por 10 a 12 semanas, sendo então suspenso a fim de determinar se há necessidade de terapia prolongada. Os corticosteroides inalatórios não são curativos. Na maioria dos casos, as manifestações da asma retornam em poucas semanas após a interrupção do tratamento, mesmo quando tiver sido mantido por dois anos ou mais. Um ensaio prospectivo, controlado com placebo e realizado para avaliar o uso precoce e mantido de corticosteroides inalatórios em crianças pequenas, demonstrou melhora significativamente maior em sintomas da asma, função pulmonar e frequência de crises de asma ao longo de dois anos de tratamento, mas nenhuma diferença no controle geral da asma três meses após o final do ensaio. Os corticosteroides inalatórios, portanto, são adequadamente rotulados como "controladores", sendo efetivos apenas enquanto usados.

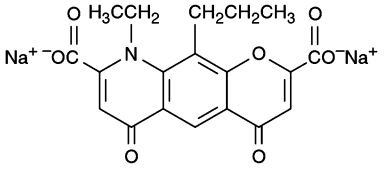
Outra abordagem para reduzir os riscos relacionados com o uso de corticosteroides inalatórios duas vezes ao dia por tempo prolongado é administrá-los de forma intermitente, apenas quando os sintomas estiverem exacerbados. O uso de uma inalação de corticosteroide para cada inalação de β-agonista de ação breve (p. ex., uma inalação de beclometasona para cada inalação de salbutamol) ou o uso de um curso de 5 a 10 dias de budesonida ou de beclometasona em altas doses duas vezes ao dia, quando os sintomas da asma estiverem piores, mostraram-se ambos tão efetivos quanto o tratamento regular diário em adultos e crianças com asma leve a moderada, embora tais abordagens não sejam endossadas pelas diretrizes para o tratamento da asma nem aprovadas pela FDA.

CROMOGLICATO DISSÓDICO E NEDOCROMIL

O cromoglicato dissódico e o nedocromil já foram muito utilizados no tratamento da asma, em especial em crianças, mas atualmente foram superados por outros tratamentos e o interesse por eles é em grande parte histórico. Ambos têm baixa solubilidade, são mal absorvidos pelo trato gastrintestinal e devem ser inalados na forma de pó microfino ou suspensão microfina. Quando administrados por inalação, inibem efetivamente a asma induzida por antígeno ou por exercício, e seu uso crônico (4 vezes/dia) reduz discretamente o nível global de reatividade brônquica. Contudo, esses fármacos não produzem qualquer efeito sobre o tônus da musculatura lisa das vias respiratórias e não são efetivos na reversão do broncospasmo asmático, tendo valor apenas quando administrados de modo profilático.



Cromoglicato dissódico



Nedocromil sódico

Mecanismo de ação

Acredita-se que o cromoglicato dissódico e o nedocromil alterem a função dos canais de cloro na membrana celular, inibindo a ativação das células. Supõe-se que essa ação sobre a inervação das vias respiratórias seja responsável pela mediação da inibição da tosse pelo nedocromil; nos mastócitos, o mesmo mecanismo é responsável pela inibição da resposta inicial à estimulação do antígeno e, nos eosinófilos, pela inibição da resposta

inflamatória à inalação de alergênios. O efeito inibitório sobre mastócitos parece específico para o tipo celular, considerando que o cromoglicato dissódico tem pouco efeito inibidor sobre a liberação do mediador por basófilos humanos. Também é possível que seja específico para determinados órgãos, uma vez que o cromoglicato dissódico inibe a desgranulação de mastócitos nos pulmões de primatas e de seres humanos, mas não na pele. Este fato, por outro lado, talvez reflita diferenças conhecidas entre mastócitos encontrados em locais distintos, como quanto aos seus conteúdos de proteases neutras.

Houve época em que a concepção de que o cromoglicato dissódico inibe a desgranulação de mastócitos era tão aceita que se supunha que a ocorrência de inibição da resposta com cromoglicato dissódico indicasse o envolvimento de mastócitos na resposta. Essa ideia simplista foi derrubada em parte pelo achado de que o cromoglicato dissódico e o nedocromil inibem a função de outras células além dos mastócitos e em parte pelo fato de o nedocromil inibir a resposta tardia mesmo quando administrado após ter havido resposta imediata à provocação antigênica, ou seja, após ter havido desgranulação de mastócitos.

Usos clínicos

Em ensaios a curto prazo, o pré-tratamento com o cromoglicato dissódico e o nedocromil bloqueia a broncoconstrição causada por inalação de alergênio, exercício, dióxido de enxofre e diversas causas da asma ocupacional. Esse efeito protetor agudo produzido por um único tratamento torna o cromoglicato dissódico um agente útil para administração a curto prazo antes de exercício ou de exposição inevitável a algum alergênio.

Quando tomados regularmente (2 a 4 aplicações 2 a 4 vezes/dia) por pacientes com asma perene (não sazonal), ambos os agentes reduzem de forma discreta, mas significativa, a intensidade dos sintomas e a necessidade de uso de medicamentos broncodilatadores, particularmente em pacientes jovens com asma extrínseca. Esses fármacos não são tão potentes nem tão previsivelmente efetivos quanto os corticosteroides inalatórios, e a única forma de determinar se um paciente responderá bem é por meio de prova terapêutica com duração de quatro semanas.

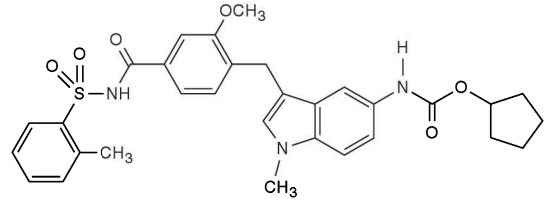
As soluções do cromoglicato dissódico e do nedocromil também são úteis para redução de sintomas da **rinoconjuntivite alérgica**. A aplicação da solução na forma de *spray* nasal ou na forma de gotas oftálmicas várias vezes ao dia é efetiva em cerca de 75% dos pacientes, mesmo durante o auge da temporada do pólen.

Considerando que os fármacos são mal absorvidos, os efeitos colaterais do cromoglicato dissódico e do nedocromil são pouco importantes e localizados nos pontos de deposição. Entre eles estão irritação na garganta, tosse e secura nos olhos e, raramente, aperto no peito e sibilos. Alguns desses sintomas podem ser prevenidos com a inalação de um β_2-agonista antes do tratamento com o cromoglicato dissódico e o nedocromil. Efeitos colaterias graves são raros. Ocorrem dermatite reversível, miosite e gastrenterite em menos de 2% dos pacientes, e foram relatados casos raros de infiltração pulmonar com eosinofilia e anafilaxia. A falta de toxicidade é o fator responsável por seu uso disseminado em crianças, em especial naquelas na fase de crescimento rápido. Contudo, seu uso no tratamento da asma da infância tem sido reduzido devido à eficácia significativamente maior do tratamento com corticosteroides, mesmo em dose baixa, e à disponibilidade de uma classe alternativa de medicamentos controladores não esteroides, os inibidores da via dos leucotrienos (ver adiante).

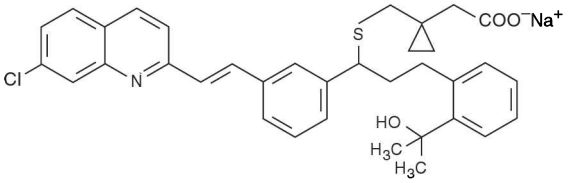
INIBIDORES DA VIA DOS LEUCOTRIENOS

Em razão das evidências do envolvimento de leucotrienos em muitas doenças inflamatórias (ver Capítulo 18) e na anafilaxia, concentraram-se esforços no desenvolvimento de fármacos com capacidade de bloquear a síntese desses derivados do ácido araquidônico ou de seus receptores. Os leucotrienos resultam da ação da 5-lipoxigenase sobre o ácido araquidônico e são sintetizados por diversas células inflamatórias nas vias respiratórias, incluindo eosinófilos, mastócitos, macrófagos e basófilos. O leucotrieno B_4 (LTB_4) é um quimioatrativo potente de neutrófilos, e LTC_4 e LTD_4 exercem muitos efeitos que sabidamente ocorrem na asma, inclusive broncoconstrição, aumento da reatividade brônquica, edema de mucosa e hipersecreção de muco. Pesquisas iniciais estabeleceram que a provocação antigênica de tecidos pulmonares humanos sensibilizados resulta na geração de leucotrienos, enquanto outros trabalhos realizados em seres humanos demonstraram que a inalação de leucotrienos causa não apenas broncospasmo, mas também aumento na reatividade brônquica à histamina que se mantém por vários dias.

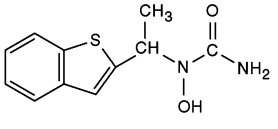
Foram estudadas duas abordagens para interromper a via dos leucotrienos: inibição da 5-lipoxigenase, impedindo a síntese dos leucotrienos, e inibição da ligação do LTD_4 ao seu receptor nos tecidos-alvo, evitando assim sua ação. Demonstrou-se eficácia no bloqueio da resposta das vias respiratórias a exercício e à provocação antigênica com fármacos de ambas as categorias: com a **zileutona**, inibidor da 5-lipoxigenase, e com **zafirlucaste** e **montelucaste**, antagonistas do receptor de LTD_4. Todos se mostraram capazes de melhorar o controle da asma e reduzir a frequência das crises em pacientes ambulatoriais acompanhados em ensaio clínico. Seus efeitos sobre os sintomas, o calibre das vias respiratórias, a reatividade brônquica e a inflamação das vias respiratórias são menos evidentes do que os dos corticosteroides inalados, mas são quase iguais na redução da frequência das crises. Sua principal vantagem é a de serem administrados por via oral; alguns pacientes — especialmente as crianças — apresentam pouca aderência ao tratamento por inalação. O montelucaste está aprovado para ser usado em crianças com mais de seis anos de idade.



Zafirlucaste



Montelucaste



Zileutona

Alguns pacientes parecem ter resposta particularmente favorável, mas não há características clínicas que permitam identificar os "respondedores" antes de uma prova terapêutica. Nos Estados Unidos estão aprovados a zileutona em dosagem oral de 1.200 mg na forma de liberação lenta duas vezes ao dia; o zafirlucaste, 20 mg duas vezes ao dia, e o montelucaste, 10 mg (para adultos) ou 4 mg (para crianças) uma vez ao dia.

Os ensaios com inibidores dos leucotrienos demonstraram um papel importante para os leucotrienos na asma induzida pelo ácido acetilsalicílico. Há muito se sabe que 5 a 10% dos asmáticos são extremamente sensíveis ao ácido acetilsalicílico e, nesses pacientes, doses muito baixas causam broncoconstrição intensa e sintomas sistêmicos de liberação de histamina, tais como rubor e cólica abdominal. Considerando que esta reação ao ácido acetilsalicílico não está associada a qualquer evidência de sensibilização alérgica a esse fármaco ou a seus metabólitos e considerando que tal reação é produzida por qualquer agente anti-inflamatório não esteroide, supõe-se que seja causada por inibição da prostaglandina sintetase (ciclo-oxigenase), deslocando o metabolismo do ácido araquidônico da via da prostaglandina para a dos leucotrienos. Essa ideia foi corroborada pela demonstração de que a inibição da via dos leucotrienos reduz de forma impressionante a resposta à provocação com ácido acetilsalicílico e melhora o controle geral diário da asma.

Desses agentes, a zileutona é a menos prescrita tendo em vista os relatos de toxicidade hepática. Os antagonistas do receptor parecem ter menor toxicidade. Os relatos de síndrome de Churg-Strauss (vasculite sistêmica acompanhada por piora da asma, infiltrado pulmonar e eosinofilia) parecem ter sido coincidência, tendo a síndrome sido revelada pela redução da prednisona possível com a adição do zafirlucaste ou do montelucaste. Dentre esses dois, o montelucaste é o mais prescrito, provavelmente porque pode ser tomado independentemente das refeições e em razão da conveniência de ser administrado uma vez ao dia.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Anticorpos monoclonais anti-IgE

Uma abordagem totalmente nova para o tratamento da asma é a que explora a evolução da biologia molecular para alvejar os anticorpos IgE. A partir de um conjunto de anticorpos monoclonais obtidos em camundongos contra o próprio anticorpo IgE, selecionou-se um anticorpo monoclonal dirigido contra a porção IgE que se liga a receptores (FCε-R1 e FCε-R2) na superfície de mastócitos e de outras células inflamatórias. O **omalizumabe** (um anticorpo monoclonal anti-IgE) inibe a ligação da IgE a mastócitos, mas não ativa a IgE já ligada a essas células e, assim, não induz sua desgranulação. O anticorpo murino foi geneticamente humanizado com a substituição de todos os aminoácidos, exceto uma pequena fração, por aqueles encontrados nas proteínas humanas, e não parece causar sensibilização quando administrado a seres humanos.

A administração de omalizumabe a pacientes asmáticos por 10 semanas reduz a IgE plasmática a níveis indetectáveis e reduz significativamente o grau de broncospasmo precoce e tardio em resposta à provocação por antígenos. A administração repetida reduz a gravidade da asma e a necessidade de corticosteroides em pacientes com doença moderada a grave, em especial naqueles com fatores ambientais antigênicos desencadeantes claramente definidos, além de melhorar os sintomas nasais e conjuntivais de pacientes com rinite alérgica perene ou sazonal. O efeito mais importante do omalizumabe é a redução na frequência e na gravidade das crises de asma, ao mesmo tempo em que reduz a necessidade de uso de corticosteroides. A análise combinada de diversos ensaios clínicos demonstrou que os pacientes com maior probabilidade de responder são, felizmente, aqueles com maior necessidade: pacientes com história de crises repetidas, grande necessidade de tratamento com corticosteroide e deterioração da função pulmonar. De forma semelhante, as crises mais evitadas foram exatamente aquelas mais importantes a serem prevenidas: o omalizumabe reduziu em 88% as crises com necessidade de hospitalização. Tais benefícios justificam o custo elevado do tratamento em pacientes selecionados em função da gravidade da doença caracterizada por crises frequentes.

POSSÍVEIS TRATAMENTOS FUTUROS

A rápida evolução na descrição científica acerca da imunopatogênese da asma permitiu o desenvolvimento de muitas terapias novas visando a diferentes sítios na cascata imune. Dentre elas estão anticorpos monoclonais direcionados contra citosinas (IL-4, IL-5, IL-13), antagonistas das moléculas de adesão celular, inibidores de proteases e imunomoduladores voltados para deslocar linfócitos CD4 do fenótipo TH2 para o TH1 ou para inibição seletiva do subgrupo de linfócitos TH2 direcionados contra antígenos particulares. Há evidências de que a asma pode ser agravada — ou até causada — por infecção crônica das vias respiratórias por *Chlamydia pneumoniae* ou por *Mycoplasma pneumoniae*. Esta possibilidade poderia explicar os relatos de melhora em alguns pacientes a partir do tratamento com macrolídeos, mas em um ensaio recente avaliando o tratamento prolongado com claritromicina (500 mg 2 vezes/dia por várias semanas) não se comprovou melhora no controle da asma em pacientes com doença moderadamente grave.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS USADOS PARA TRATAMENTO DA ASMA

Deve-se pensar na asma como uma doença com repercussões em dois campos temporais. No campo presente, é uma doença importante pelo desconforto que causa — tosse, despertar noturno e falta de ar que interfere com a capacidade de exercitar-se ou de realizar as tarefas cotidianas. Nos casos leves, a inalação ocasional de um broncodilatador pode ser todo o tratamento necessário. Nos casos mais graves, o tratamento com um controlador de longo prazo, como um corticosteroide inalatório, faz-se necessário para aliviar os sintomas e restaurar a função. O segundo campo temporal da asma diz respeito ao risco de eventos futuros, como as crises, ou de perda progressiva da função pulmonar. A satisfação de um paciente com sua capacidade de controlar seus sintomas e manter sua função respiratória com o uso frequente de um β_2-agonista inalatório não significa que se tenha controlado também o risco de eventos futuros. De fato, o uso de dois ou mais frascos de β-agonista inalatório por mês é um marcador de maior risco de fatalidade causada por asma.

Os desafios representados por avaliação da gravidade e ajustamento do tratamento, considerando esses dois campos, são muito diferentes. Para aliviar o desconforto no campo do tempo presente, a informação mais importante pode ser obtida formulando-se perguntas específicas sobre uso de β_2-agonistas inalados para alívio de sintomas, frequência de despertar noturno e capacidade de praticar exercícios. A estimativa de riscos futuros é mais complicada. Em geral, os pacientes com sintomas mal controlados no presente apresentam maior risco de agravamento no futuro, mas alguns parecem desconhecer a gravidade da obstrução subjacente de suas vias respiratórias (algumas vezes descritos como "maus observadores"), sendo identificados apenas por provas de função respiratória, como a espirometria. A redução do VEF_1 está correlacionada com maior risco de crises de asma no futuro. Outros possíveis marcadores de risco são instabilidade na função respiratória (grandes variações no VEF_1 entre consultas, grande mudança com tratamento com broncodilatador), reatividade brônquica extrema, ou elevação do número de eosinófilos no escarro ou da concentração de óxido nítrico no ar exalado. Com a investigação desses parâmetros, é possível identificar os pacientes que necessitem de tratamento de proteção contra exacerbações.

BRONCODILATADORES

Broncodilatadores, como o salbutamol inalado, são rapidamente efetivos e seguros, além de apresentarem baixo custo. Os pacientes com sintomas ocasionais de asma requerem apenas β_2-agonistas inalados de acordo com a necessidade. Se no caso sendo analisado esse tratamento de "resgate" for necessário mais de duas vezes por semana, se houver sintomas noturnos mais de duas vezes por mês ou se o VEF_1 for inferior a 80% do valor previsto, há indicação de tratamento adicional. O primeiro tratamento recomendado é um corticosteroide inalatório em dose baixa, embora possam ser usados antagonistas do receptor de leucotrienos ou cromoglicato dissódico. Atualmente a teofilina é reservada para pacientes cujos sintomas se mantenham mal controlados apesar da associação do tratamento regular com um agente anti-inflamatório inalatório e do uso de β_2-agonistas inalados de acordo com a necessidade. Se o acréscimo de teofilina não for bem-sucedido na melhora dos sintomas, ou se surgirem efeitos colaterais problemáticos, é importante dosar o nível plasmático da teofilina para verificar se está dentro da faixa terapêutica (10 a 20 mg/L).

Uma questão importante a ser considerada nos pacientes com asma leve é que, embora seja mais baixo do que naqueles com asma grave, o risco de crise grave potencialmente letal existe. Todos os pacientes com diagnóstico de asma devem ser instruídos sobre o seguinte plano de ação em caso de crise grave e assustadora: quatro aplicações de salbutamol a cada 20 minutos ao longo de uma hora. Se não houver melhora evidente após as primeiras quatro aplicações, há indicação para que acrescentem medicamentos adicionais enquanto se dirigem a um pronto-socorro.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

O papel dos antagonistas muscarínicos administrados por via inalatória no tratamento da asma é limitado. Os efeitos dos agentes de ação breve (p. ex., brometo de ipratrópio) sobre a resistência basal das vias respiratórias são aproximadamente iguais, mas não maiores que os dos fármacos simpatomiméticos. Assim, são usados principalmente como tratamento alternativo para pacientes que sejam intolerantes a β_2-agonistas. Os efeitos sobre as vias respiratórias dos fármacos antimuscarínicos e simpatomiméticos administrados em doses plenas mostraram-se complementares apenas em pacientes com obstrução grave das vias respiratórias que se apresentam para tratamento de emergência.

O tiotrópio, um agente antimuscarínico de ação prolongada, não conquistou um lugar de destaque no tratamento da asma, embora tenha mostrado-se tão efetivo quanto os β_2-agonistas de ação prolongada quando utilizado em associação ao tratamento com corticosteroide inalatório. No tratamento de pacientes com DPOC, o tiotrópio melhora a capacidade funcional, presumivelmente por meio de ação broncodilatadora, e reduz a frequência de exacerbações, por mecanismo ainda não definido.

Embora fosse predito que os antagonistas muscarínicos suprimiriam as secreções das vias respiratórias e interfeririam com a depuração mucociliar, as medições diretas do volume de secreção de glândulas submucosas isoladas das vias respiratórias demonstraram que a atropina reduz levemente as taxas basais de secreção. Os fármacos, contudo, inibem o aumento da secreção de muco induzido por estimulação vagal. Não há relato de casos de inspissação de muco após a administração desses fármacos.

CORTICOSTEROIDES

Se os sintomas de asma ocorrerem frequentemente ou se houver persistência de obstrução significativa das vias respiratórias a despeito do tratamento com broncodilatador, deve-se iniciar terapia com corticosteroide inalatório. Para pacientes com sintomas intensos ou com parâmetros de obstrução grave (p. ex., $VEF_1 < 50\%$ do valor previsto), considera-se apropriado o tratamento inicial combinando os corticosteroides inalatório e oral (p. ex., 30 mg/dia de prednisona durante três semanas). Quando houver melhora clínica, em geral após 7 a 10 dias, a administração oral deve ser suspensa ou reduzida ao mínimo necessário para controlar os sintomas.

Um problema a ser enfrentado é a aderência ao tratamento com corticosteroide inalatório. As análises das prescrições prorrogadas mostram que só uma minoria dos pacientes utiliza os corticosteroides regularmente. Este fato talvez possa ser explicado pela generalizada "fobia de esteroides" criada pela ênfase dada na mídia sobre os perigos do tratamento a longo prazo com corticosteroides e pela ignorância acerca das diferenças entre os corticosteroides e os esteroides anabolizantes utilizados por atletas hoje mal afamados para aumentar a força muscular. Este temor da toxicidade dos corticosteroides torna difícil convencer pacientes cujos sintomas tenham melhorado após a introdução do tratamento a manter o medicamento para proteção contra crises. Esta realidade explica o interesse por trabalhos que afirmam que instruir os pacientes com asma leve, porém persistente, a utilizar corticosteroide inalatório apenas quando seus sintomas piorarem é uma prática tão efetiva para manter a função respiratória e prevenir crises quanto utilizar corticosteroides inalatórios duas vezes por dia (ver anteriormente).

Em pacientes com asma mais grave cujos sintomas não estejam sendo adequadamente controlados com a dose padronizada de corticosteroide inalatório, há duas opções a serem

consideradas: dobrar a dose do corticosteroide inalatório ou associá-lo a outro fármaco. A adição de teofilina ou de um antagonista do receptor de leucotrieno produz melhora discreta no controle da asma, mas os benefícios mais expressivos são obtidos quando se adiciona um β_2-agonista inalatório de *ação prolongada* (salmeterol ou formoterol). Muitos trabalhos demonstraram que essa terapia combinada é mais efetiva que dobrar a dose do corticosteroide inalatório para redução dos sintomas, redução do uso de salbutamol "de acordo com a necessidade" e prevenção de crises de asma. A associação de corticosteroide inalatório e β-agonista de ação prolongada em um único frasco inalador tem sido prescrita com frequência (p. ex., fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol). Contrabalançando os benefícios evidentes estão os dados de aumento estatisticamente significativo no risco muito baixo de crises fatais de asma com o uso de β-agonistas de ação prolongada, talvez mesmo quando utilizados associados a corticosteroides inalatórios. Estas evidências levaram a FDA a determinar a colocação de uma "tarja preta" com a advertência de que o uso de β-agonistas de ação prolongada está associado a um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, no risco de morte, ou quase morte, por crise de asma, em especial na população afrodescendente. O FDA não retirou a aprovação para uso desses fármacos por reconhecer que são clinicamente efetivos. Para os profissionais, as principais implicações da "tarja preta" contendo a advertência são: (1) os pacientes com asma leve a moderada devem ser tratados apenas com corticosteroide inalatório em dose baixa, e tratamentos adicionais devem ser considerados apenas quando os sintomas não forem bem controlados, e (2) se a asma não estiver bem controlada, o possível aumento no risco de um evento raro, crise fatal de asma, deve ser discutido com o paciente ao lhe apresentar as opções terapêuticas — aumento da dose do corticosteroide inalatório ou adição de β-agonista de ação prolongada.

Até o momento, a advertência da FDA não produziu muitos efeitos sobre a prescrição de associações de corticosteroide inalatório e β-agonista de ação prolongada, provavelmente porque esta combinação em inalador único é muito vantajosa. Os inaladores combinando fármacos são convenientes por assegurarem que os β-agonistas de ação prolongada não serão usados como monoterapia (que sabidamente não confere proteção contra crises) e por produzirem melhora rápida e mantida na sintomatologia clínica e na função respiratória, assim como redução na frequência das crises necessitando de tratamento com corticosteroide oral. Aos pacientes que receberam prescrição dessa associação, é importante fornecer instruções explícitas sobre o uso de β_2-agonista de ação rápida, como o salbutamol, de acordo com a necessidade para alívio de sintomas agudos.

Uma abordagem emergente ao tratamento tira vantagem do início rápido da ação broncodilatadora do β-agonista de ação prolongada formoterol, administrado em dose medida combinada com o corticosteroide budesonida em inalador de dose medida. Diversos trabalhos confirmaram que a administração fixa duas vezes ao dia e de acordo com a necessidade dessa associação é tão efetiva para a prevenção de crises de asma quanto doses quatro vezes maiores de budesonida administradas duas vezes ao dia usando apenas salbutamol para o alívio dos sintomas. Essa estratégia com dosagem flexível é muito comum na Europa, mas não foi aprovada para ser usada nos Estados Unidos.

ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS; CROMOGLICATO DISSÓDICO E NEDOCROMIL

O uso de antagonista do receptor de leucotrieno administrado em comprimido por via oral pode ser considerado uma alternativa ao tratamento com corticosteroide inalatório em pacientes com sintomas ocorrendo mais de duas vezes por semana ou naqueles que são despertados à noite pela asma mais de duas vezes por mês. O cromoglicato dissódico e o nedocromil e nedocromila já tiveram esse papel, mas atualmente não estão disponíveis nos Estados Unidos. Embora não sejam tão efetivos quanto os corticosteroides inalatórios, evitam a "fobia de esteroides" anteriormente descrita e costumam ser utilizados no tratamento de crianças.

O montelucaste, um antagonista do receptor de leucotrieno, é muito prescrito, especialmente por profissionais da atenção primária. Esse fármaco, administrado por via oral, é fácil de ser administrado e parece ser usado de forma mais regular do que os corticosteroides inalatórios. Os antagonistas do receptor de leucotrieno raramente produzem efeitos colaterais. Considerando as preocupações quanto a uma possível toxicidade a longo prazo causada pela absorção sistêmica dos corticosteroides inalatórios, esse tratamento de manutenção é amplamente usado em crianças nos Estados Unidos.

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IGE

O tratamento com omalizumabe, o anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado, é reservado aos pacientes com asma grave crônica inadequadamente controlada com tratamento combinando corticosteroides inalatórios em altas doses com β-agonistas de ação prolongada (p. ex., fluticasona, 500 mcg, mais salmeterol, 50 mcg, inalado 2 vezes/dia). O omalizumabe reduz a inflamação linfocítica e eosinofílica brônquica e é efetivo para diminuir a frequência e a intensidade das crises. Está indicado para uso em pacientes com sensibilidade mediada por IgE comprovada (por teste cutâneo ou teste radioalergoabsorvente [RAST] positivo para os alergênios comuns) e nível de IgE em uma faixa que possa ser suficientemente reduzida com injeção subcutânea duas vezes por semana.

OUTRAS TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Alguns trabalhos sugerem que agentes comumente usados para tratar artrite reumatoide também possam ser usados para tratar pacientes com asma dependente de uso crônico de corticosteroide. O desenvolvimento de alternativas terapêuticas é importante, considerando que o tratamento crônico com corticosteroide oral pode causar osteoporose, catarata, intolerância à glicose, agravamento de hipertensão arterial e mudanças cushingoides na aparência. Pesquisas iniciais sugeriram que o metotrexato por via oral ou as injeções de sais de ouro seria benéfico para pacientes asmáticos dependentes de prednisona, mas trabalhos subsequentes não confirmaram essa impressão. Por outro lado, os benefícios com o uso de ciclosporina parecem reais. Contudo, a grande toxicidade desse fármaco faz deste achado apenas uma fonte de esperança de que outras terapias imunomoduladoras possam ser desenvolvidas para serem

usadas pela pequena proporção de pacientes cuja asma só é controlada com doses altas de prednisona oral. Recentemente foi publicado relato de melhora de asma obtida com terapia imunomoduladora com etanercepte injetável, um antagonista do TNF-α utilizado no tratamento de espondilite ancilosante e artrite reumatoide grave.

TRATAMENTO DA ASMA AGUDA

O tratamento das crises agudas de asma em pacientes que buscam atendimento hospitalar requer avaliação clínica contínua e próxima e medições repetidas de parâmetros objetivos da função respiratória. Para pacientes com crises leves, a inalação de um β_2-agonista é tão efetiva quanto a injeção subcutânea de epinefrina. Ambos os tratamentos são mais efetivos do que a administração intravenosa de aminofilina (um sal solúvel de teofilina). As crises graves requerem oxigenoterapia, administração frequente ou contínua de salbutamol em aerossol e tratamento sistêmico com prednisona ou metilprednisona (0,5 mg/kg a cada 6 ou 12 horas). Mesmo este tratamento agressivo nem sempre é efetivo, e os pacientes devem ser mantidos sob observação próxima em busca de sinais de deterioração. Anestesia geral, intubação e ventilação mecânica não são procedimentos indicados com frequência, mas podem salvar vidas quando há insuficiência respiratória.

POSSIBILIDADES DE PREVENÇÃO

A alta prevalência de asma no mundo desenvolvido e o rápido aumento no mundo em desenvolvimento pedem uma estratégia de prevenção primária. A evitação estrita de antígenos durante a primeira infância, que se acreditou ser um método lógico, se mostrou de fato ineficaz. Na verdade, a criação desde o nascimento em uma fazenda com animais domésticos ou em casa com gatos ou cães de estimação parece conferir *proteção* contra o desenvolvimento de asma. A maior esperança parece estar no conhecimento sobre os mecanismos por meio dos quais a exposição microbiológica durante a infância favorece o desenvolvimento de uma resposta imunológica equilibrada para, então, reproduzir os efeitos da exposição ao ambiente natural por meio da administração de comensais microbiotas inofensivos (probióticos) ou de nutrientes que estimulem seu crescimento (prebióticos) no trato intestinal durante a fase crítica de desenvolvimento imunológico na primeira infância.

TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

A DPOC é caracterizada por limitação do fluxo de ar não totalmente reversível com o uso de broncodilatadores. A limitação ao fluxo de ar geralmente é progressiva e acredita-se que reflita uma resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas ou gases nocivos. A doença na maioria das vezes é consequência de tabagismo prolongado, mas cerca de 15% dos casos ocorrem em não fumantes. Embora a DPOC seja diferente da asma, alguns fármacos são usados no tratamento de ambas. Esta seção discute os fármacos que são úteis em ambas as condições.

Embora asma e DPOC sejam doenças caracterizadas por inflamação das vias respiratórias e por episódios de agravamento da obstrução ao fluxo de ar, na maioria das vezes desencadeados por infecção respiratória viral, elas diferem em muitos aspectos relevantes, os mais importantes sendo diferenças nas populações afetadas, características da inflamação nas vias respiratórias, reversibilidade da obstrução, responsividade ao tratamento com corticosteroide e evolução e prognóstico. Comparada à asma, a DPOC ocorre em pacientes mais idosos, está associada à inflamação neutrofílica e não eosinofílica, responde mal ao tratamento com corticosteroides, mesmo em doses elevadas, e está associada a perda progressiva e inexorável da função pulmonar com o tempo, particularmente com a manutenção do hábito de fumar.

A despeito de tais diferenças, as abordagens ao tratamento são semelhantes, embora os benefícios esperados (e alcançados) sejam menores para a DPOC em comparação com a asma. Para alívio dos sintomas agudos, a inalação de um β-agonista de ação curta (p. ex., salbutamol) ou de um anticolinérgico (p. ex., brometo de ipratrópio), ou de ambos combinados, geralmente é efetiva. Para pacientes com dispneia de esforço persistente e limitação das atividades, há indicação para uso de β-agonista de ação prolongada (p. ex., salmeterol) ou de anticolinérgico de ação prolongada (p. ex., tiotrópio). Para pacientes com obstrução grave do fluxo de ar ou com história de crises anteriores, o uso regular de um corticosteroide inalatório reduz a frequência de crises futuras. A teofilina pode ter papel importante no tratamento da DPOC, uma vez que melhora a função contrátil do diafragma aumentando a capacidade ventilatória. A principal diferença no tratamento dessas doenças ocorre na condução em casos de crise. Nesse contexto, o uso de antibióticos é rotineiro na DPOC, uma vez que tais exacerbações envolvem infecções bacterianas das vias respiratórias inferiores muito mais frequentemente em pacientes com DPOC do que com asma.

RESUMO Fármacos usados na asma

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidade
β-AGONISTAS				
• Salbutamol	Agonista β_2-seletivo	Broncodilatação imediata e eficaz	Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) • fármaco de escolha em caso de broncospasmo asmático agudo	Aerossol inalatório • ação por várias horas • também disponível para nebulização e uso parenteral • *Toxicidade*: Tremores, taquicardia • Overdose: Taquicardia
• Salmeterol	Agonista β_2-seletivo	Início lento, ação principalmente preventiva; potencializa os efeitos dos corticosteroides	Profilaxia da asma	Aerossol inalatório • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade*: Tremor, taquicardia • Overdose: Arritmias
• *Metaproterenol, terbutalina: Semelhantes ao salbutamol; terbutalina disponível para uso oral*				
• *Formoterol: Semelhante ao salmeterol*				
• Epinefrina	Agonista α e β não seletivo	Broncodilatação além de todos os demais efeitos simpatomiméticos sobre o sistema cardiovascular entre outros (Capítulo 9)	Anafilaxia, asma, outros (Capítulo 9) • raramente usado para asma (preferência por agentes β_2-seletivos)	Aerossol, solução para nebulização ou parenteral • ver Capítulo 9
• Isoproterenol	β_1 e β_2-agonista	Broncodilatação mais efeitos cardiovasculares potentes	Asma, mas com preferência por agentes β_2-seletivos	Aerossol, solução para nebulização ou parenteral • ver Capítulo 9
CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS				
• Fluticasona	Altera a expressão gênica	Reduz os mediadores da inflamação • poderosa profilaxia de exacerbações	Asma • tratamento adjunto na DPOC • febre do feno (nasal)	Aerossol • duração de horas • *Toxicidade:* Limitada pela aplicação do aerossol • infecção por *cândida* • candidíase oral, alteração nas cordas vocais
• *Beclometasona, budesonida, flunisolida, outros: Semelhantes à fluticasona*				
CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS				
• Prednisona	Semelhante à fluticasona	Semelhante à fluticasona	Asma • tratamento adjunto na DPOC	Oral • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade:* Múltipla • ver Capítulo 39
• *Metilprednisolona: Agente para uso parenteral semelhante à prednisona*				
ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS E OUTRAS CÉLULAS				
• Cromoglicato dissódico, nedocromil (não mais disponíveis nos Estados Unidos)	Alteram a função dos canais tardios de cloreto • inibem a ativação de células inflamatórias	Previnem broncospasmo agudo	Asma (outras vias usadas para alergias oculares, nasais e gastrintestinais)	Aerossol • duração de 6 a 8 horas • *Toxicidade:* Tosse • não absorvidos e, portanto, sua toxicidade é mínima
METILXANTINAS				
• Teofilina	Não esclarecido • inibição da fosfodiesterase • antagonista do receptor de adenosina	Broncodilatação, estimulação cardíaca, aumento da força de contração de músculos esqueléticos (diafragma)	Asma, DPOC	Oral• duração de 8 a 12 horas, mas há preparações de liberação lenta utilizadas com frequência • *Toxicidade:* Múltipla (ver no texto)
ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS				
• Montelucaste, zafirlucaste	Bloqueio dos receptores do leucotrieno D_4	Bloqueiam a resposta das vias respiratórias aos exercícios e à provocação de antígenos	Profilaxia da asma, especialmente em crianças e para asma induzida por ácido acetilsalicílico	Oral • duração por horas • *Toxicidade:* Mínima
• *Zileutona: Inibe a lipoxigenase, reduz a síntese de leucotrienos*				
ANTICORPO ANTI-IGE				
• Omalizumabe	Anticorpo anti-IgE humanizado que reduz a IgE circulante	Reduz a frequência das crises de asma	Asma grave com controle inadequado usando os agentes citados anteriormente	Parenteral • duração de 2 a 4 dias • *Toxicidade*: Reações no local da injeção (anafilaxia é extremamente rara)

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



SIMPATOMIMÉTICOS UTILIZADOS NA ASMA

Arformoterol
Inalatório: solução para nebulização com 15 mcg/2 mL

Bitolterol
Inalatório: solução para nebulização a 0,2%

Efedrina
Oral: cápsulas com 25 mg
Parenteral: ampola com 50 mg/mL

Epinefrina
Inalatório: solução para nebulização com 1 e 10 mg/mL; aerossol com dose medida de 0,22 mg por aplicação
Parenteral: 1:10.000 (0,1 mg/mL), 1:1.000 (1 mg/mL)

Formoterol
Inalatório: 12 mcg/unidade de pó inalante; solução para nebulização a 1%

Formoterol/Budesonida
Inalatório: 4,5 mcg/80 µg, 4,5 mcg/160 µg/dose medida

Isoetarina
Inalatório: solução para nebulização a 1%

Isoproterenol
Inalatório: solução para nebulização a 0,5 e 1%; em aerossol 80 e 131 µg/aplicação
Parenteral: ampola com 0,02 e 0,2 mg/mL para injeção

Levalbuterol
Inalatório: solução com 0,31, 0,63, 1,25 mg/3 mL

Metaproterenol
Inalatório: aerossol com 0,65 mg por aplicação em frascos contendo 7, 14 g; solução para nebulização a 0,4, 0,6 e 5%

Pirbuterol
Inalatório: aerossol com 0,2 mg/aplicação em frascos com 80 e 300 doses

Salbutamol
Inalatório: 90 mcg/aplicação de aerossol; solução para nebulização a 0,021, 0,042, 0,083, 0,5, 0,63%
Oral: comprimidos com 2 e 4 mg; xarope com 2 mg/5 mL
Oral para liberação lenta: comprimidos com 4 e 8 mg

Salbutamol/Ipratrópio
Inalatório: 103 mcg de salbutamol + 18 mcg de ipratrópio/aplicação; solução para nebulização com 3 mg de salbutamol + 0,5 mg de ipratrópio/3 mL

Salmeterol
Pó inalatório: 50 mcg/unidade

Salmeterol/Fluticasona
Inalatório: 100, 250 e 500 mcg de fluticasona + 50 mcg de salmeterol/unidade

Terbutalina
Oral: comprimidos com 2,5 e 5 mg
Parenteral: ampola com 1 mg/mL

CORTICOSTEROIDES EM AEROSSOL (VER TAMBÉM CAPÍTULO 39)

Beclometasona
Aerossol: 40, 80 mcg/aplicação em frasco com 100 doses medidas

Budesonida
Aerossol (turboinalador): 160 mcg/dose medida
Suspensão para inalação: 0,25, 0,5 mg/2 mL

Flunisolida
Aerossol: 80, 250 mcg/aplicação em frascos com 80, 100 ou 120 doses

Fluticasona
Aerossol: 44, 110 e 220 mcg/aplicação em frasco contendo 120 doses; pó contendo 50, 100, 250 mcg/ativação

Mometasona
Inalatório: 110, 220 mcg/aplicação com 14, 30, 60 ou 120 unidades de dose

Triancinolona
Aerossol: 75 mcg/aplicação em frasco de 240 doses

INIBIDORES DOS LEUCOTRIENOS

Montelucaste
Oral: comprimidos com 10 mg; comprimidos mastigáveis com 4 e 5 mg; grânulos em pacotes contendo 4 mg

Zafirlucaste
Oral: comprimidos com 10 e 20 mg

Zileutona
Oral: comprimidos com 600 mg; comprimidos de liberação prolongada contendo 600 mg

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Aminofilina (etilenodiamina teofilina, 79% teofilina)
Oral: comprimidos com 100 e 200 mg
Parenteral: ampolas com 250 mg/10 mL

Roflumilaste
Oral: comprimidos com 500 mcg

Teofilina
Oral: suspensão com 50 mg/5 mL
Oral de liberação lenta, 12 horas: comprimidos com 100, 200, 300 e 450 mg
Oral de liberação lenta, 24 horas: comprimidos e cápsulas com 100, 200, 300 mg e comprimidos com 400 e 600 mg
Parenteral: ampolas contendo teofilina, 0,08; 1,6; 2,0; 3,2 e 4 mg/mL em glicose a 5%

OUTRAS METILXANTINAS

Diprofilina
Oral: comprimidos com 200 e 400 mg; suspensão com 100 mg/15 mL

Pentoxifilina
Oral: comprimidos e comprimidos com liberação controlada contendo 400 mg
Observação: a pentoxifilina está liberada apenas para uso em claudicação intermitente

FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS USADOS NA ASMA

Ipratrópio
Aerossol: 17, 18 mcg/aplicação em inalador com 200 doses medidas; solução para nebulização a 0,02% (500 mcg/frasco)
Spray nasal: 21, 42 mcg/aplicação

Tiotrópio
Aerossol: 18 mcg/aplicação em 6 pacotes

ANTICORPO

Omalizumabe
Pó para injeção subcutânea: 202,5 mg

REFERÊNCIAS

β-Agonistas

Ducharme FM et al.: Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD005535.

Kelly HW, Harkins MS, Boushey H: The role of inhaled long-acting beta-2 agonists in the management of asthma. J Natl Med Assoc 2006;98:8.

Walters E, Walters J, Gibson P: Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4): CD003901.

Cromoglicato dissódico e nedocromil

Guevara J et al.: Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2): CD003558.

Yoshihara S et al.: Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. Lung 2006;184:63.

Corticosteroides

Barnes P: How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Br J Pharmacol 2006;148:245.

Boushey HA et al.: Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519.

O'Byrne PM et al.: Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129.

Suissa S et al.: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332.

Fármacos antimuscarínicos

Gross N: Anticholinergic agents in asthma and COPD. Eur J Pharmacol 2006; 8:533

Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001;1:223.

Peters SP et al.: Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715.

Fisiopatologia das doenças das vias respiratórias

Boushey H et al.: Asthma. In Mason R et al. (editors): *Textbook of Respiratory Medicine.* Elsevier Saunders, 2005:1168.

Locksley RM: Asthma and allergic inflammation. Cell 2010;140:777.

Inibidores da via dos leucotrienos

Calhoun WJ: Anti-leukotrienes for asthma. Curr Opin Pharmacol 2001;1:230.

Krawiec ME, Wenzel SE: Leukotriene inhibitors and non-steroidal therapies in the treatment of asthma. Exp Opin Invest Drugs 2001;2:47.

Wang L et al.: Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2011;127:161.

Metilxantinas e roflumilaste

Ito K et al.: A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:8921.

Rabe KF: Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med 2010;4:543.

Spina D: PDE4 inhibitors: Current status. Br J Pharmacol 2008;155:308.

Terapia anti-IgE

Walker S et al.: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003559.

Tratamento clínico das doenças das vias respiratórias

Barnes PJ: Drugs for asthma. Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 1):S297.

Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health, 2008; http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

Tattersfield AE et al.: Asthma. Lancet 2002;360:1313.

Tratamento da asma

Bateman ED et al.: Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010;125:600.

Fanta CH: Drug therapy: Asthma. N Engl J Med 2009;360:1002.

Tratamento da DPOC

Buist S for the Executive Committee, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Medical Communications Resources, 2007; http://www.goldcopd.com.

Matera MG, Page CP, Cazzola M: Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Trends Pharmacol Sci 2011;32:495.

Vogelmeier C et al.: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364;1093.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente demonstra os efeitos desestabilizadores de uma infecção respiratória sobre a asma, e os pais demonstram a fobia comum (e perigosa) de "usar demais" broncodilatadores e esteroides inalatórios. A criança apresenta sinais de falência respiratória iminente, incluindo sua recusa a ficar deitada, o medo e a taquicardia — que não pode ser atribuída à dose mínima de salbutamol administrada. As etapas imediatas essenciais são administrar oxigênio em alto fluxo e iniciar nebulização com salbutamol. Recomenda-se a adição de ipratrópio à solução de nebulização. Deve-se administrar um corticosteroide (metilprednisolona, 0,5 a 1,0 mg/kg) intravenoso. Sugere-se ainda avisar a unidade de tratamento intensivo, uma vez que um paciente com broncospasmo grave que entre em fadiga pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória e a intubação pode ser difícil.

Felizmente, a maioria dos pacientes tratados em emergências hospitalares evolui bem. É raro haver evolução para óbito com asma (menos de 5.000 mortes por ano para uma população de 20 milhões de asmáticos nos Estados Unidos), mas, quando há, frequentemente ocorre fora do hospital. Presumindo-se que essa paciente se recupere, ela irá necessitar de ajustes no tratamento antes da alta. O preditor mais forte de crises graves de asma é a ocorrência passada. Assim, essa paciente necessita de tratamento com controlador a longo prazo, particularmente um corticosteroide inalatório, além de instruções sobre como agir em caso de sintomas graves. A instrução pode ser simplificada orientando a própria criança e seus pais a, em caso de crise grave que os deixe assustados, utilizar até quatro aplicações de salbutamol a cada 15 minutos. Contudo, se as primeiras quatro aplicações não trouxerem alívio significativo, ela pode receber as quatro seguintes a caminho da emergência. A paciente também deve receber uma prescrição de prednisona com instruções para administrar 40 a 60 mg por via oral em caso de crise grave, mas para não aguardar por seu efeito caso a respiração se mantenha muito acelerada mesmo após o uso de salbutamol. A asma é uma doença crônica, e atenção de qualidade requer acompanhamento próximo e desenvolvimento de uma relação de parceria entre médico e paciente para uma condução eficaz.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO

V

Fármacos que agem no sistema nervoso central

CAPÍTULO

21

Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central

Roger A. Nicoll, M.D.

Os fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC) estão entre as primeiras substâncias descobertas pelos seres humanos primitivos e continuam sendo o grupo mais amplamente usado de agentes farmacológicos. Além de seu uso em terapia, muitos fármacos que agem no SNC são utilizados sem prescrição para aumentar a sensação de bem-estar.

Os mecanismos pelos quais vários fármacos atuam sobre o SNC nem sempre foram claramente elucidados. Entretanto, nas últimas décadas, foram realizados progressos notáveis na metodologia da farmacologia do SNC. Hoje é possível estudar a ação de um fármaco em células isoladas e até mesmo em canais iônicos isolados dentro das sinapses. A informação obtida a partir desses estudos constitui a base para vários avanços importantes nos estudos do SNC.

Em primeiro lugar, é evidente que quase todos os fármacos com efeitos sobre o SNC atuam em receptores específicos, que modulam a transmissão sináptica. Poucos agentes, como os anestésicos gerais e o álcool, podem exercer ações inespecíficas sobre as membranas (embora essas exceções não sejam totalmente aceitas), porém até mesmo essas ações não mediadas por receptores resultam em alterações demonstráveis na transmissão sináptica.

Em segundo lugar, os fármacos estão entre as ferramentas mais importantes para o estudo de todos os aspectos da fisiologia do SNC, desde o mecanismo das convulsões até o armazenamento da memória de longo prazo. Conforme descrito adiante, os agonistas que simulam transmissores naturais (e, em muitos casos, que são mais seletivos do que as substâncias endógenas) e os antagonistas são extremamente úteis nesses estudos. Em Toxinas Naturais: Ferramentas para a Caracterização dos Canais Iônicos são descritas algumas dessas substâncias.

Em terceiro lugar, desvendar as ações dos fármacos com eficácia clínica conhecida levou à formulação de algumas das hipóteses mais úteis no que concerne aos mecanismos da doença. Por exemplo, as informações acerca da ação dos fármacos antipsicóticos sobre os receptores de dopamina forneceram a base para o desenvolvimento de hipóteses importantes relacionadas com a fisiopatologia da esquizofrenia. Os estudos dos efeitos de uma variedade de agonistas e antagonistas nos receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA) resultaram em novos conceitos pertinentes à fisiopatologia de várias doenças, incluindo a ansiedade e a epilepsia.

Este capítulo fornece uma introdução à organização funcional do SNC e de seus transmissores sinápticos como base para a compreensão das ações dos fármacos descritos nos capítulos seguintes.

Métodos para o estudo da farmacologia do sistema nervoso central

A exemplo de muitas áreas da ciência, importantes progressos no estudo dos fármacos que atuam no SNC dependeram do desenvolvimento de novas técnicas experimentais. A primeira descrição detalhada da transmissão sináptica tornou-se possível devido à invenção dos microeletrodos de vidro, que possibilitam o registro intracelular. O desenvolvimento da técnica de fatiamento do cérebro possibilitou uma análise da fisiologia e farmacologia das sinapses. Os estudos eletrofisiológicos

Toxinas naturais: Ferramentas para a caracterização dos canais iônicos

A evolução é incansável no desenvolvimento de toxinas naturais. Existe a possibilidade de um vasto número de variações, até mesmo com um pequeno número de aminoácidos nos peptídeos, e os peptídeos constituem apenas um entre uma grande variedade de compostos tóxicos. Por exemplo, estima-se que o caramujo marinho predador do gênero *Conus* inclua pelo menos 500 espécies diferentes. Cada espécie mata ou paralisa sua presa com um veneno que contém 50 a 200 peptídeos ou proteínas diferentes. Além disso, há pouca duplicação dos peptídeos entre as espécies de *Conus*. Outros animais com toxinas úteis incluem as serpentes, os sapos, as aranhas, as abelhas, as vespas e os escorpiões. As espécies de plantas com substâncias tóxicas (ou terapêuticas) são demasiado numerosas para serem mencionadas aqui, sendo citadas em muitos capítulos deste livro.

Tendo em vista que muitas toxinas atuam em canais iônicos, elas proporcionam uma abundância de ferramentas químicas para o estudo da função desses canais. Com efeito, grande parte do conhecimento atual sobre as propriedades dos canais iônicos provém de estudos que utilizaram apenas uma pequena porcentagem das toxinas altamente potentes e seletivas que estão disponíveis atualmente. As toxinas têm como alvos típicos os canais iônicos sensíveis à voltagem, porém algumas das toxinas muito úteis bloqueiam os receptores de neurotransmissores ionotrópicos. A Tabela 21-1 fornece uma lista de algumas das toxinas mais comumente usadas em pesquisa, com seu modo de ação e sua fonte.

TABELA 21-1 Algumas toxinas usadas para caracterizar os canais iônicos

Tipos de canal	Modo de ação da toxina	Fonte
Regulados por voltagem		
Canais de sódio		
Tetrodotoxina (TTX)	Bloqueia o canal do exterior	Baiacu
Batracotoxina (BTX)	Retarda a inativação, desvia a ativação	Sapo colombiano
Canais de potássio		
Apamina	Bloqueia o canal de K "pequeno ativado pelo Ca"	Abelha
Caribdotoxina	Bloqueia o canal de K "grande ativado pelo Ca"	Escorpião
Canais de cálcio		
Conotoxina ômega (ω-CTX-GVIA)	Bloqueia o canal tipo N	Caramujo cônico do Pacífico
Agatoxina (ω-AGAIVA)	Bloqueia o canal tipo P	Aranha de teia em funil
Regulados por ligantes		
Receptor nicotínico de ACh		
α-Bungarotoxina	Antagonista irreversível	Cobra marinha
Receptor de $GABA_A$		
Picrotoxina	Bloqueia o canal	Planta do Pacífico Sul
Receptor de glicina		
Estricnina	Antagonista competitivo	Planta da Índia
Receptor de AMPA		
Filantotoxina	Bloqueia o canal	Vespa

detalhados da ação dos fármacos sobre os canais operados tanto por voltagem quanto por transmissores foram ainda mais facilitados com a introdução da técnica de fixação de placas, que permite o registro da corrente através de canais isolados. Os canais podem ser expressos em cultura de células, e as correntes são evocadas por sua ativação registrada (Figura 21-1). Métodos histoquímicos, imunológicos e radioisotópicos tornaram possível mapear a distribuição de transmissores específicos, seus sistemas enzimáticos associados e seus receptores. A clonagem molecular teve um importante impacto na compreensão dos receptores do SNC. Com o uso dessas técnicas, foi possível determinar a estrutura molecular precisa dos receptores e de seus canais associados. Por fim, camundongos com genes apresentando mutação para receptores ou enzimas específicas (camundongos nocaute) podem fornecer informações importantes a respeito dos papéis fisiológicos e farmacológicos desses componentes.

CANAIS IÔNICOS E RECEPTORES DE NEUROTRANSMISSORES

As membranas das células nervosas contêm dois tipos de canais definidos com base nos mecanismos que controlam as suas comportas (abertura e fechamento): os canais **regulados por voltagem** e os canais **regulados por ligantes** (Figura 21-2A e B). Os canais regulados por voltagem respondem a mudanças no potencial de membrana da célula. O canal de sódio regulado por voltagem, descrito no Capítulo 14 para o coração, é um exemplo do primeiro tipo de canal. Nas células nervosas, esses canais estão concentrados no segmento inicial e no axônio e são responsáveis pelo potencial de ação rápido, que transmite o sinal do corpo celular para a terminação nervosa. Existem muitos tipos de canais de cálcio e de potássio sensíveis à voltagem no corpo celular, nos dendritos e no segmento inicial, que atuam em uma escala de tempo muito mais lenta e que modulam a frequência de descarga do neurônio. Por exemplo, alguns tipos de canais de potássio abertos por despolarização da célula resultam em retardo da despolarização adicional e atuam como freio para limitar uma descarga adicional do potencial de ação.

Os neurotransmissores exercem seus efeitos sobre os neurônios por sua ligação a duas classes distintas de receptores. A primeira classe é designada como **canais regulados por ligantes** ou **receptores ionotrópicos**. O receptor consiste em subunidades, e a ligação do ligante abre diretamente o canal, que constitui uma parte integrante do complexo do receptor (ver Figura 22-6). Esses canais são insensíveis ou apenas fracamente

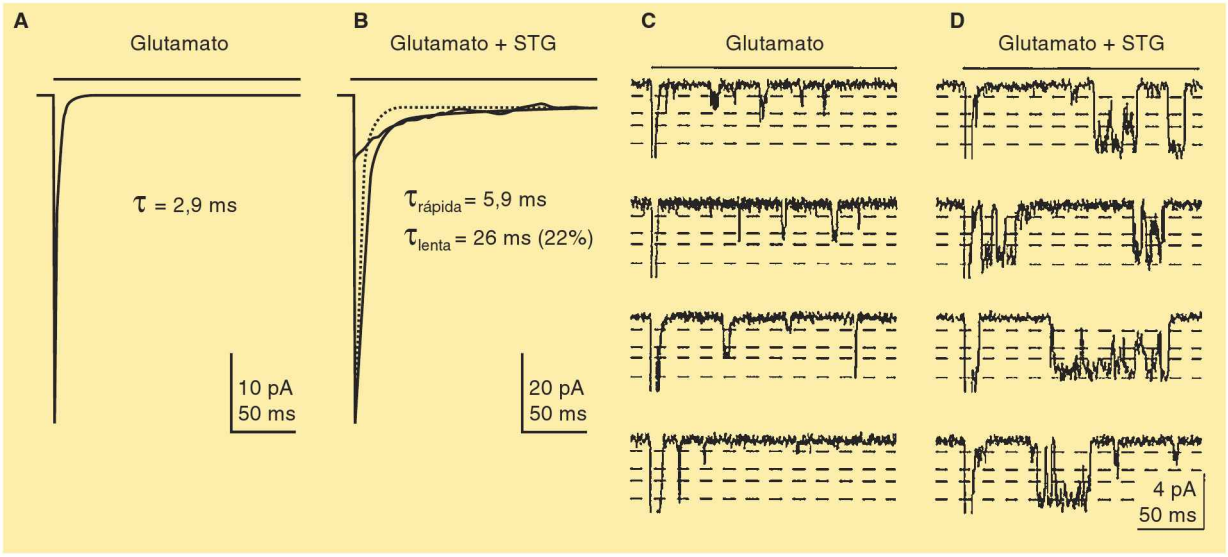


FIGURA 21-1 Correntes em células integrais e canais isolados. As técnicas modernas possibilitam o registro de correntes neuronais em resposta à aplicação de transmissores e moduladores da transmissão. **A**: Correntes de células integrais médias e somadas produzidas pela aplicação de glutamato (as correntes de influxo estão para baixo). **B**: Correntes evocadas pelo glutamato na presença de um modulador (estargazina, STG). **C**: Correntes de canal isolado evocadas apenas pelo glutamato. **D**: Correntes de canal isolado evocadas pelo glutamato mais estargazina. Observar a abertura prolongada dos canais na presença de estargazina. (Reproduzida, com autorização, de Tomita et al.: Stargazin modulates AMPA receptor gating and trafficking by distinct domains. Nature 2005;435:1052.)

sensíveis ao potencial de membrana. A ativação desses canais costuma resultar em uma breve abertura (de alguns milissegundos até dezenas de milissegundos) do canal. Os canais regulados por ligantes são responsáveis pela transmissão sináptica rápida típica das vias hierárquicas do SNC (ver adiante).

A segunda classe de receptor de neurotransmissores é designada como **receptores metabotrópicos**. Trata-se de receptores acoplados à proteína G do tipo descrito no Capítulo 2, que atravessam sete vezes a membrana. A ligação do neurotransmissor a esse tipo de receptor não resulta em regulação direta de um canal. Na verdade, a ligação ao receptor envolve uma proteína G, resultando na produção de segundos mensageiros que modulam os canais regulados por voltagem. Essas interações podem ocorrer inteiramente dentro da membrana e são designadas como vias **delimitadas pela membrana** (Figura 21-2C). Neste caso, a proteína G (frequentemente a subunidade βγ) interage diretamente com o canal iônico regulado por voltagem. Em geral, dois tipos de canais iônicos regulados por voltagem constituem os alvos dessa forma de sinalização: os canais de cálcio e os canais de potássio. Quando as proteínas G interagem com os canais de cálcio, elas inibem a função do canal. Esse mecanismo é responsável pela inibição pré-sináptica que ocorre quando os receptores metabotrópicos pré-sinápticos são ativados. Em contrapartida, quando esses receptores são pós-sinápticos, eles ativam os canais de potássio (causam sua abertura), resultando em inibição pós-sináptica lenta. Os receptores metabotrópicos também podem modular os canais regulados por voltagem de maneira menos direta pela geração de **segundos mensageiros difusíveis** (Figura 21-2D). Um exemplo clássico desse tipo de ação é fornecido pelo receptor β-adrenérgico, que gera AMP cíclico (AMPc) pela ativação da adenililciclase (ver Capítulo 2). Enquanto as ações delimitadas pela membrana ocorrem dentro de microdomínios na membrana, os efeitos mediados pelos segundos mensageiros podem ocorrer em distâncias consideráveis. Por fim, uma importante consequência da participação das proteínas G na sinalização do receptor é o fato de que, diferentemente do efeito breve dos receptores ionotrópicos, os efeitos da ativação dos receptores metabotrópicos podem durar dezenas de segundos até minutos. Os receptores metabotrópicos predominam nos sistemas neuronais difusos do SNC (ver adiante).

A SINAPSE E OS POTENCIAIS SINÁPTICOS

A comunicação entre neurônios do SNC ocorre por meio de sinapses químicas na maioria dos casos. (Alguns exemplos de acoplamento elétrico entre neurônios foram documentados, e esse acoplamento pode desempenhar um papel na sincronização da descarga neuronal. Entretanto, é improvável que essas sinapses elétricas constituam um importante local de ação de fármacos.) Os eventos envolvidos na transmissão sináptica podem ser resumidos da seguinte maneira.

Um potencial de ação na fibra pré-sináptica propaga-se para a terminação sináptica e ativa os canais de cálcio sensíveis à voltagem na membrana da terminação (ver Figura 6-3). Os canais de cálcio responsáveis pela liberação do transmissor geralmente são resistentes aos agentes bloqueadores dos canais de cálcio, discutidos no Capítulo 12 (verapamil, etc.), porém são sensíveis ao bloqueio por determinadas toxinas marinhas e íons metálicos (ver Tabelas 21-1 e 12-4). O cálcio flui para a terminação, e o aumento da concentração intraterminal de cálcio promove a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica. O transmissor contido nas vesículas é liberado na fenda sináptica e difunde-se para os receptores na membrana pós-sináptica. A ligação do transmissor a seu receptor provoca uma breve mudança na condutância da membrana (permeabilidade a íons) da célula pós-sináptica. O tempo

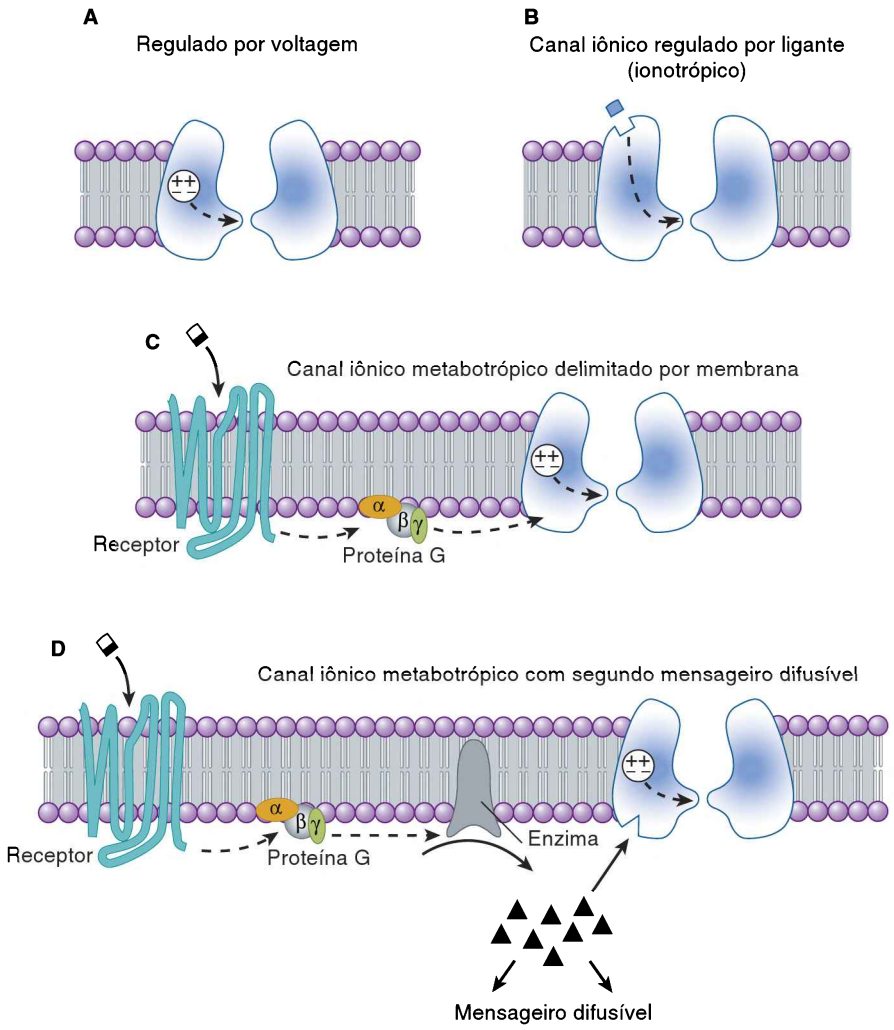


FIGURA 21-2 Tipos de canais iônicos e receptores de neurotransmissores no SNC. **A**: Mostra um canal regulado por voltagem em que um componente do sensor de voltagem da proteína controla a comporta (*seta tracejada*) do canal. **B**: Mostra um canal regulado por ligante em que a ligação do neurotransmissor ao receptor do canal ionotrópico controla a comporta (*seta tracejada do canal*). **C**: Mostra um receptor (metabotrópico) acoplado à proteína G que, quando ligado, ativa uma proteína G que, em seguida, interage diretamente para modular um canal iônico. **D**: Mostra um receptor acoplado à proteína G que, quando ligado, ativa uma proteína G que, em seguida, ativa uma enzima. A enzima ativada gera um segundo mensageiro difusível, como o AMPc, que interage para modular um canal iônico.

decorrido entre a chegada do potencial de ação pré-sináptico e o início da resposta pós-sináptica é de cerca de 0,5 ms. A maior parte desse atraso é consumida pelo processo de liberação, particularmente o tempo necessário para a abertura dos canais de cálcio.

A primeira análise sistemática dos potenciais sinápticos do SNC foi feita no início da década de 1950 por Eccles e colaboradores, que os registraram intracelularmente a partir de neurônios motores espinais. Quando um microeletrodo entra em uma célula, ocorre uma súbita mudança no potencial registrado pelo eletrodo, que normalmente é de cerca de –70mV (Figura 21-3). Este é o potencial de repouso da membrana do neurônio. Dois tipos de vias — a excitatória e a inibitória — interferem no motoneurônio.

Quando uma via excitatória é estimulada, registra-se uma pequena despolarização ou **potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)**. Esse potencial é causado pela ação do transmissor excitatório sobre um receptor ionotrópico, causando um

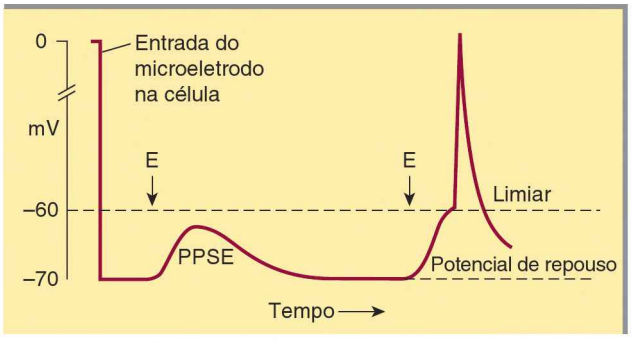


FIGURA 21-3 Potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) e geração de pico. A figura mostra a entrada de um microeletrodo em uma célula pós-sináptica e o registro subsequente de um potencial de repouso de membrana de –70 mV. A estimulação de uma via excitatória (E) gera uma despolarização transitória. O aumento da intensidade do estímulo (segundo E) aumenta o tamanho da despolarização, de modo que o limiar para a geração do pico é alcançado.

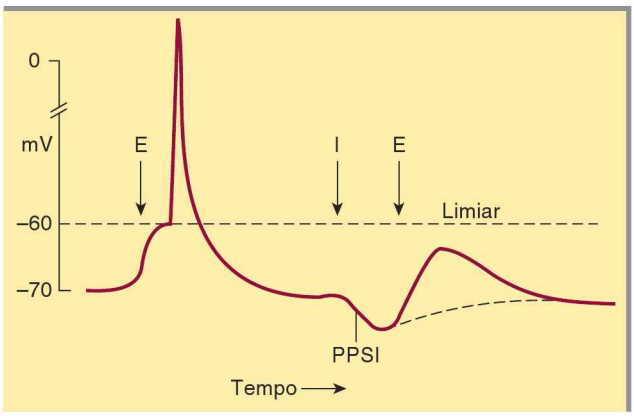


FIGURA 21-4 Interação das sinapses excitatórias e inibitórias. À esquerda, um estímulo supralimiar é aplicado a uma via excitatória (E), e um potencial de ação é evocado. À direita, esse mesmo estímulo é aplicado pouco depois da ativação de uma via inibitória (I), resultando em um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI), que impede que o potencial excitatório alcance o limiar.

aumento da permeabilidade a cátions. A mudança da intensidade do estímulo na via e, portanto, do número de fibras pré-sinápticas ativadas resulta em uma alteração graduada no tamanho da despolarização. Quando um número suficiente de fibras excitatórias é ativado, o PPSE despolariza a célula pós-sináptica até o limiar, ocorrendo a geração de um potencial de ação tudo ou nada.

Quando uma via inibitória é estimulada, a membrana pós-sináptica é hiperpolarizada, devido à abertura seletiva dos canais de cloreto, produzindo um **potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)** (Figura 21-4). Entretanto, tendo em vista que o potencial de equilíbrio para o cloreto é apenas ligeiramente mais negativo do que o potencial de repouso (~ –65 mV), a hiperpolarização é pequena e só contribui modestamente para a ação inibitória. A abertura do canal de cloreto durante o PPSI provoca "vazamento" no neurônio, de modo que é mais difícil alcançar mudanças no potencial de membrana. Esse efeito de desvio diminui a mudança no potencial de membrana durante o PPSE. Em consequência, um PPSE que evocou um potencial de ação em condições de repouso não consegue evocar um potencial de ação durante o PPSI (Figura 21-4). Um segundo tipo de inibição é a **inibição pré-sináptica**. Foi descrita pela primeira vez em fibras sensoriais que entram na medula espinal, onde as terminações sinápticas excitatórias recebem sinapses denominadas sinapses axoaxônicas (descritas adiante). Quando ativadas, as sinapses axoaxônicas reduzem a quantidade de transmissor liberado das terminações das fibras sensoriais. É interessante observar a presença de receptores inibitórios pré-sinápticos em quase todas as terminações pré-sinápticas no cérebro, embora as sinapses axoaxônicas pareçam estar restritas à medula espinal. No cérebro, o transmissor transborda para as sinapses adjacentes, ativando os receptores pré-sinápticos.

LOCAIS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

Praticamente todos os fármacos que atuam no SNC produzem seus efeitos ao modificar alguma etapa da transmissão sináptica química. A Figura 21-5 ilustra algumas das etapas que podem ser alteradas. Essas ações dependentes do transmissor podem ser divididas em categorias pré-sinápticas e pós-sinápticas.

Os fármacos que atuam na síntese, no armazenamento, no metabolismo e na liberação de neurotransmissores estão incluídos na categoria pré-sináptica. A transmissão sináptica pode ser deprimida pelo bloqueio da síntese ou do armazenamento do transmissor. Por exemplo, a reserpina causa depleção das sinapses monoamínicas de transmissores ao interferir no armazenamento intracelular. O bloqueio do catabolismo do transmissor no interior da terminação nervosa pode aumentar as concentrações do transmissor, e foi relatado que aumenta a quantidade de transmissor liberada por impulso. Os fármacos também podem alterar a liberação dos transmissores. A anfetamina, um estimulante, induz a liberação de catecolaminas das sinapses adrenérgicas (ver Capítulos 6 e 32). A capsaicina provoca a liberação da substância P, um peptídeo, dos neurônios sensoriais, enquanto a toxina tetânica bloqueia a liberação dos transmissores. Uma vez liberado na fenda sináptica, a ação do transmissor termina em decorrência de sua captação ou degradação. No caso da maioria dos neurotransmissores, existem mecanismos de captação na terminação sináptica, bem como na neuroglia circundante. Por exemplo, a cocaína bloqueia a captação das catecolaminas nas sinapses adrenérgicas e, portanto, potencializa a ação dessas aminas. Entretanto, a acetilcolina é inativada por degradação enzimática, e não por sua recaptação. As anticolinesterases bloqueiam a degradação da acetilcolina e, portanto, prolongam a sua ação. Nenhum mecanismo de captação foi identificado para qualquer um dos numerosos peptídeos do SNC, e ainda não foi demonstrado se a degradação enzimática específica leva à interrupção da ação dos transmissores peptídicos.

Na região pós-sináptica, o receptor do transmissor fornece o principal sítio de ação dos fármacos, que podem atuar como agonistas do neurotransmissor, como os opioides, que reproduzem a ação da encefalina, ou bloquear a função do receptor. O antagonismo dos receptores constitui um mecanismo de ação comum dos fármacos do SNC. Um exemplo é o bloqueio do receptor de glicina, um transmissor inibitório, pela estricnina. Esse bloqueio, que é subjacente à ação convulsivante da estricnina, ilustra como o bloqueio dos processos inibitórios resulta em excitação. Os fármacos também podem atuar diretamente sobre o canal iônico dos receptores ionotrópicos. Por exemplo, os barbitúricos podem entrar e bloquear o canal de muitos receptores ionotrópicos excitatórios. No caso dos receptores metabotrópicos, os fármacos podem atuar em qualquer uma das etapas distais ao receptor. Talvez o melhor exemplo seja fornecido pelas metilxantinas, que são capazes de modificar as respostas do neurotransmissor mediadas pelo segundo mensageiro, o AMPc. Em altas concentrações, as metilxantinas produzem elevação dos níveis de AMPc ao bloquear o seu metabolismo, prolongando, assim, a sua ação.

De acordo com o ponto de vista tradicional, a sinapse funciona como uma válvula, transmitindo a informação em uma única direção. Entretanto, sabe-se hoje que a sinapse pode gerar sinais que retroalimentam a terminação pré-sináptica, modificando a liberação do transmissor. Os endocanabinoides representam o melhor exemplo documentado dessa sinalização *retrógrada*. A atividade pós-sináptica leva à síntese e à liberação de endocanabinoides que, em seguida, ligam-se aos receptores na terminação pré-sináptica. Embora o gás óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*) tenha sido proposto, há muito tempo, como mensageiro retrógrado, seu papel fisiológico no SNC ainda não está bem elucidado.

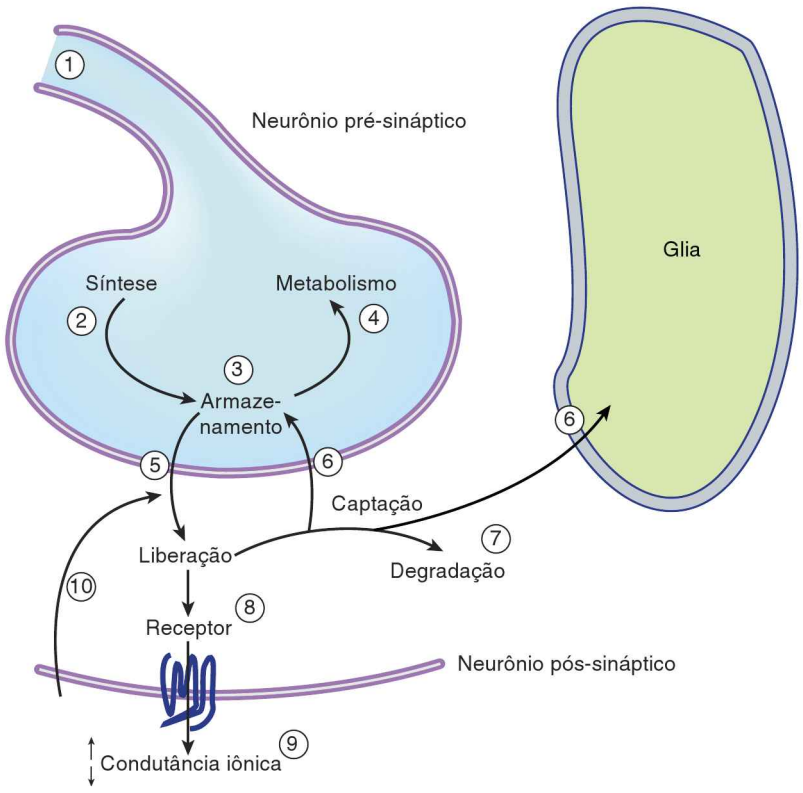


FIGURA 21-5 Locais de ação dos fármacos. Desenho esquemático das etapas nas quais os fármacos podem alterar a transmissão sináptica. (1) Potencial de ação na fibra pré-sináptica; (2) síntese do transmissor; (3) armazenamento; (4) metabolismo; (5) liberação; (6) recaptação na terminação nervosa ou captação em uma célula glial; (7) degradação; (8) receptor do transmissor; (9) aumento ou redução induzidos pelo receptor na condutância iônica; (10) sinalização retrógrada.

A seletividade da ação dos fármacos sobre o SNC baseia-se quase inteiramente no fato de que são usados diferentes transmissores por diferentes grupos de neurônios. Além disso, esses transmissores frequentemente são segregados em sistemas neuronais que participam em funções amplamente diferentes do SNC. Sem essa segregação, seria impossível modificar seletivamente a função do SNC, mesmo se existisse uma substância que operasse em um único sistema neurotransmissor. A ocorrência efetiva dessa segregação proporcionou aos neurocientistas uma poderosa abordagem farmacológica para analisar a função do SNC e tratar condições patológicas.

IDENTIFICAÇÃO DOS NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

Tendo em vista que a seletividade dos fármacos baseia-se no princípio de que diferentes vias utilizam transmissores diferentes, um dos principais objetivos dos neurofarmacologistas consiste em identificar os transmissores nas vias do SNC. Estabelecer uma substância química como transmissor tem sido muito mais difícil para as sinapses centrais do que para as periféricas. Foram estabelecidos os seguintes critérios para a identificação dos transmissores.

Localização

As abordagens utilizadas para provar que um suposto transmissor está localizado na terminação pré-sináptica da via em estudo incluem a análise bioquímica das concentrações regionais dos supostos transmissores e técnicas imunocitoquímicas para enzimas e peptídeos.

Liberação

Para determinar se a substância é liberada de determinada região, algumas vezes pode-se efetuar uma coleta local (*in vivo*) de líquido extracelular. Além disso, fatias de tecido cerebral podem ser estimuladas por meios elétricos ou químicos *in vitro*, e as substâncias liberadas são então medidas. Para determinar se a liberação é relevante para a transmissão sináptica, é importante estabelecer que a liberação é dependente de cálcio.

Mimetismo sináptico

Por fim, a aplicação da substância suspeita deve produzir uma resposta que reproduza a ação do transmissor liberado pela estimulação nervosa. Além disso, a aplicação de um antagonista seletivo deve bloquear a resposta. A microiontoforese, que possibilita a administração altamente localizada do fármaco, tem sido uma técnica valiosa para avaliar a ação de transmissores suspeitos. Tendo em vista a complexidade do SNC, o antagonismo farmacológico específico de uma resposta sináptica fornece uma técnica particularmente poderosa para a identificação do transmissor.

ORGANIZAÇÃO CELULAR DO CÉREBRO

A maioria dos sistemas neuronais no SNC pode ser dividida em duas categorias amplas: sistemas **hierárquicos** e sistemas neuronais **inespecíficos** ou **difusos**.

Sistemas hierárquicos

Os sistemas hierárquicos incluem todas as vias diretamente envolvidas na percepção sensorial e no controle motor. Em geral, as vias são claramente delineadas, sendo compostas de grandes fibras mielinizadas, que frequentemente podem conduzir potenciais de ação em uma velocidade de mais de 50 m/s. A informação costuma ser fásica e ocorre em salvas de potenciais de ação. Nos sistemas sensoriais, a informação é processada de modo sequencial por integrações sucessivas em cada núcleo de relé em seu trajeto para o córtex. A ocorrência de uma lesão em qualquer ligação incapacita o sistema. Dentro de cada núcleo e no córtex, existem dois tipos de células: os **neurônios de relé** ou **de projeção** e os **neurônios de circuito local** (Figura 21-6A). Os neurônios de projeção que formam as vias de interconexão transmitem sinais ao longo de grandes distâncias. Os corpos celulares são relativamente grandes, e seus axônios emitem colaterais que se ramificam extensamente na proximidade do neurônio. Esses neurônios são excitatórios, e suas influências sinápticas, que envolvem receptores ionotrópicos, são de duração muito curta.

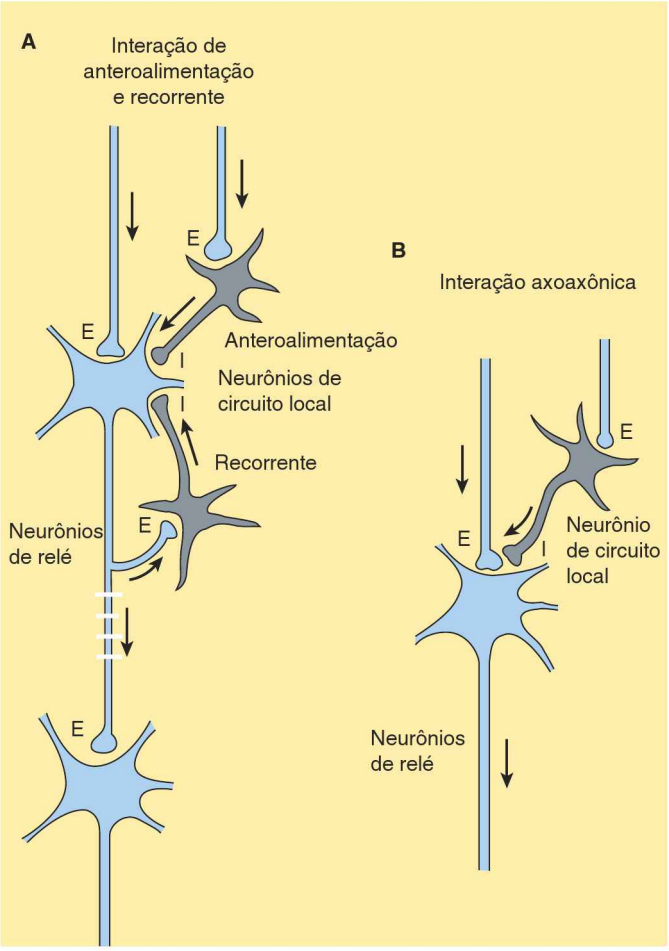


FIGURA 21-6 Vias no sistema nervoso central. **A** mostra partes de três neurônios de relé (em azul) e dois tipos de vias inibitórias, a via recorrente e a de anteroalimentação. Os neurônios inibitórios são mostrados em cinza. **B** mostra a via responsável pela inibição pré-sináptica, em que o axônio de um neurônio inibitório (cinza) faz sinapse na terminação axônica de uma fibra excitatória (azul).

O transmissor excitatório liberado dessas células é, na maioria dos casos, o **glutamato**. Os neurônios de circuito local são em geral menores que os neurônios de projeção, e seus axônios ramificam-se nas proximidades do corpo celular. Esses neurônios são, em sua maioria, inibitórios e liberam **GABA** ou **glicina**, fazendo sinapse principalmente no corpo celular dos neurônios de projeção, mas podendo também fazer sinapse nos dendritos dos neurônios de projeção, bem como entre si. Os dois tipos comuns de vias para esses neurônios (Figura 21-6A) incluem as vias de retroalimentação recorrentes e as vias de anteroalimentação. Uma classe especial de neurônios de circuito local na medula espinal forma sinapses axoaxônicas nas terminações dos axônios sensitivos (Figura 21-6B). Em algumas vias sensitivas, como a retina e o bulbo olfatório, os neurônios de circuito local podem, na realidade, não ter axônio, liberando o neurotransmissor de sinapses dendríticas de modo graduado, na ausência de potenciais de ação.

Embora exista uma grande variedade de conexões sinápticas nos sistemas hierárquicos, o uso de um número limitado de transmissores por esses neurônios indica que qualquer manipulação farmacológica importante desse sistema terá um efeito profundo sobre a excitabilidade global do SNC. Por exemplo, o bloqueio seletivo dos receptores de $GABA_A$ com uma substância, como a picrotoxina, resulta em convulsões generalizadas. Por conseguinte, embora o mecanismo de ação da picrotoxina seja específico no bloqueio dos efeitos do GABA, o efeito funcional global parece ser bem inespecífico, visto que a inibição sináptica mediada pelo GABA é amplamente utilizada no cérebro.

Sistemas neuronais inespecíficos ou difusos

Os sistemas neuronais que contêm uma das monoaminas — norepinefrina (noradrenalina), dopamina ou 5-hidroxitriptamina (serotonina) — fornecem exemplos dessa categoria. Outras vias que se originam da formação reticular e, possivelmente, algumas vias contendo peptídeos também se enquadram nessa categoria. Esses sistemas diferem de maneira fundamental dos sistemas hierárquicos, e os sistemas noradrenérgicos servem para ilustrar as diferenças.

Os corpos celulares noradrenérgicos são encontrados principalmente em um grupo compacto de células, denominado substância ferruginosa, localizado na substância cinzenta central pontina caudal. O número de neurônios nesse grupo de células é pequeno, de aproximadamente 1.500 em cada lado do cérebro de ratos.

Como esses neurônios são finos e não mielinizados, a sua condução é muito lenta, de cerca de 0,5 m/s. Os axônios ramificam-se repetidamente e são muito divergentes. Ramificações do mesmo neurônio podem inervar várias partes funcionalmente diferentes do SNC. No neocórtex, essas fibras exibem uma organização tangencial e, portanto, podem influenciar de modo monossináptico grandes áreas do córtex. O padrão de inervação pelas fibras noradrenérgicas no córtex e nos núcleos dos sistemas hierárquicos é difuso, e essas fibras formam uma porcentagem muito pequena do número total existente na área. Além disso, os axônios são crivados por expansões periódicas, denominadas varicosidades, que contêm grande número de vesículas. Em alguns casos, essas varicosidades não formam contatos sinápticos, sugerindo que a norepinefrina pode ser liberada de maneira bastante difusa, como ocorre com a inervação autônoma noradrenérgica do músculo liso. Isso indica que os alvos celulares desses

sistemas são determinados, em grande parte, pela localização dos receptores, e não pela localização dos sítios de liberação. Por fim, em sua maioria, os neurotransmissores utilizados pelos sistemas neuronais difusos, incluindo a norepinefrina, atuam, — talvez exclusivamente — nos receptores metabotrópicos e, portanto, iniciam efeitos sinápticos de longa duração. Com base nessas observações, fica claro que os sistemas de monoaminas não podem transmitir tipos topograficamente específicos de informação; em vez disso, grandes áreas do SNC precisam ser afetadas simultaneamente e de maneira bastante uniforme. Por conseguinte, não é surpreendente que esses sistemas tenham sido implicados em funções globais, como iniciar o sono e despertar, assim como a atenção, o apetite e os estados emocionais.

NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

Foram isoladas inúmeras moléculas pequenas do cérebro, e os estudos utilizando uma variedade de abordagens sugerem que os agentes listados na Tabela 21-2 são neurotransmissores. Segue-se um breve resumo das evidências para alguns desses compostos.

Aminoácidos

Os aminoácidos de interesse primário para o farmacologista enquadram-se em duas categorias: o aminoácido acidífero glutamato e os aminoácidos neutros glicina e GABA. Todos esses

TABELA 21-2 Resumo da farmacologia dos neurotransmissores no sistema nervoso central

Transmissor	Anatomia	Subtipos de receptores e agonistas preferidos	Antagonistas dos receptores	Mecanismos
Acetilcolina	Corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	Muscarínico (M_1): muscarina	Pirenzepina, atropina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+; ↑ em IP_3, DAG
		Muscarínico (M_2): muscarina, betanecol	Atropina, metoctramina	Inibitório: ↑ na condutância do K^+; ↓ no AMPc
	Sinapse do motoneurônio-célula de Renshaw	Nicotínico: nicotina	Di-hidro-β-eritroidina, α-bungarotoxina	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
Dopamina	Corpos celulares em todos os níveis; conexões curtas, médias e longas	D_1	Fenotiazinas	Inibitório (?): ↑ no AMPc
		D_2: bromocriptina	Fenotiazinas, butirofenonas	Inibitório (pré-sináptico): ↓ Ca^{2+}; Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
GABA	Interneurônios supraespinais e espinais envolvidos na inibição pré- e pós-sináptica	$GABA_A$: muscimol	Bicuculina, picrotoxina	Inibitório: ↑ na condutância do Cl^-
		$GABA_B$: baclofeno	2-OH saclofeno	Inibitório (pré-sináptico): ↓ na condutância do Ca^{2+}; Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+
Glutamato	Neurônios de relé em todos os níveis e alguns interneurônios	*N*-Metil-D-aspartato (NMDA): NMDA	2-Amino-5 fosfonovalerato, dizocilpina	Excitatório: ↑ na condutância catiônica; particularmente Ca^{2+}
		AMPA: AMPA	CNQX	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
		Cainato: ácido caínico, ácido domoico		
		Metabotrópico: ACPD, quisqualato	MCPG	Inibitório (pré-sináptico): ↓ na condutância do Ca^{2+}, ↓ no AMPc; Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
Glicina	Interneurônios espinais e alguns interneurônios do tronco encefálico	Taurina, β-alanina	Estricnina	Inibitório: ↑ na condutância do Cl^-
5-Hidroxitriptamina (serotonina)	Corpos celulares no mesencéfalo e na ponte projetando-se para todos os níveis	$5\text{-}HT_{1A}$: LSD	Metergolina, espiperona	Inibitório: ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc

(continua)

TABELA 21-2 Resumo da farmacologia dos neurotransmissores no sistema nervoso central (*continuação*)

Transmissor	Anatomia	Subtipos de receptores e agonistas preferidos	Antagonistas dos receptores	Mecanismos
		5-HT_{2A}: LSD	Cetanserina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		5-HT_3: 2-metil-5-HT	Ondansetrona	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
		5-HT_4		Excitatório: ↓ na condutância do K^+
Norepinefrina	Corpos celulares na ponte e no tronco encefálico projetando-se para todos os níveis	α_1: fenilefrina	Prazosina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		α_2: clonidina	Ioimbina	Inibitório (pré-sináptico): ↓ na condutância do Ca^{2+}; Inibitório: ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
		β_1: isoproterenol, dobutamina	Atenolol, practolol	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ no AMPc
		β_2: salbutamol	Butoxamina	Inibitório: pode envolver ↑ na bomba de sódio eletrogênica; ↑ no AMPc
Histamina	Células do hipotálamo ventral posterior	H_1: 2(*m*-fluorofenil)--histamina	Mepiramina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		H_2: dimaprito	Ranitidina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ no AMPc
		H_3: *R*-α-metil-histamina	Tioperamida	Autorreceptores inibitórios
Peptídeos opioides	Corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	Mu: bendorfina	Naloxona	Inibitório (pré-sináptico): ↓ na condutância do Ca^{2+}, ↓ no AMPc
		Delta: encefalina	Naloxona	Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
		Capa: dinorfina	Naloxona	
Taquicininas	Neurônios sensitivos primários, corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	NK1: substância P metiléster, aprepitanto	Aprepitanto	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		NK2		
		NK3		
Endocanabinoides	Ampla distribuição	CB1: anandamida, 2-araquidoniglicerol	Rimonabanto	Inibitório (pré-sináptico): ↓ na condutância do Ca^{2+}, ↓ no AMPc

Nota: Foram identificados muitos outros transmissores centrais (ver texto).

ACPD, *trans*-1-amino-ciclopentil-1,3-dicarboxilato; AMPA, DL-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CQNX, 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MCPG, α-metil-4-carboxifenilglicina.

compostos estão presentes em altas concentrações no SNC e são modificadores extremamente potentes da excitabilidade neuronal.

A. Glutamato

A transmissão sináptica excitatória é mediada pelo glutamato, que está presente em concentrações muito altas nas vesículas sinápticas excitatórias (~100 mM). O glutamato é liberado na fenda sináptica por exocitose dependente do Ca^{2+} (Figura 21-7). O glutamato liberado atua nos receptores pós-sinápticos de glutamato e é depurado por transportadores de glutamato presentes na glia circundante. Na glia, esse aminoácido é convertido em glutamina pela glutamina-sintetase, liberado da glia, captado pela terminação nervosa e convertido de volta em glutamato pela enzima glutaminase. A alta concentração de glutamato nas vesículas sinápticas é alcançada pelo transportador de glutamato vesicular (**VGLUT**, de **vesicular glutamate transporter**).

Quase todos os neurônios testados são fortemente excitados pelo glutamato. Essa excitação é causada pela ativação dos receptores tanto ionotrópicos quanto metabotrópicos, que foram extensamente caracterizados por clonagem molecular. Os receptores ionotrópicos podem ser ainda divididos em três subtipos, com base na ação de agonistas seletivos: o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico **(AMPA)**, o ácido caínico **(KA**, de *kainic acid***)** e o *N*-metil-D-aspartato **(NMDA)**. Todos os receptores ionotrópicos são compostos de quatro subunidades. Os receptores de AMPA, encontrados

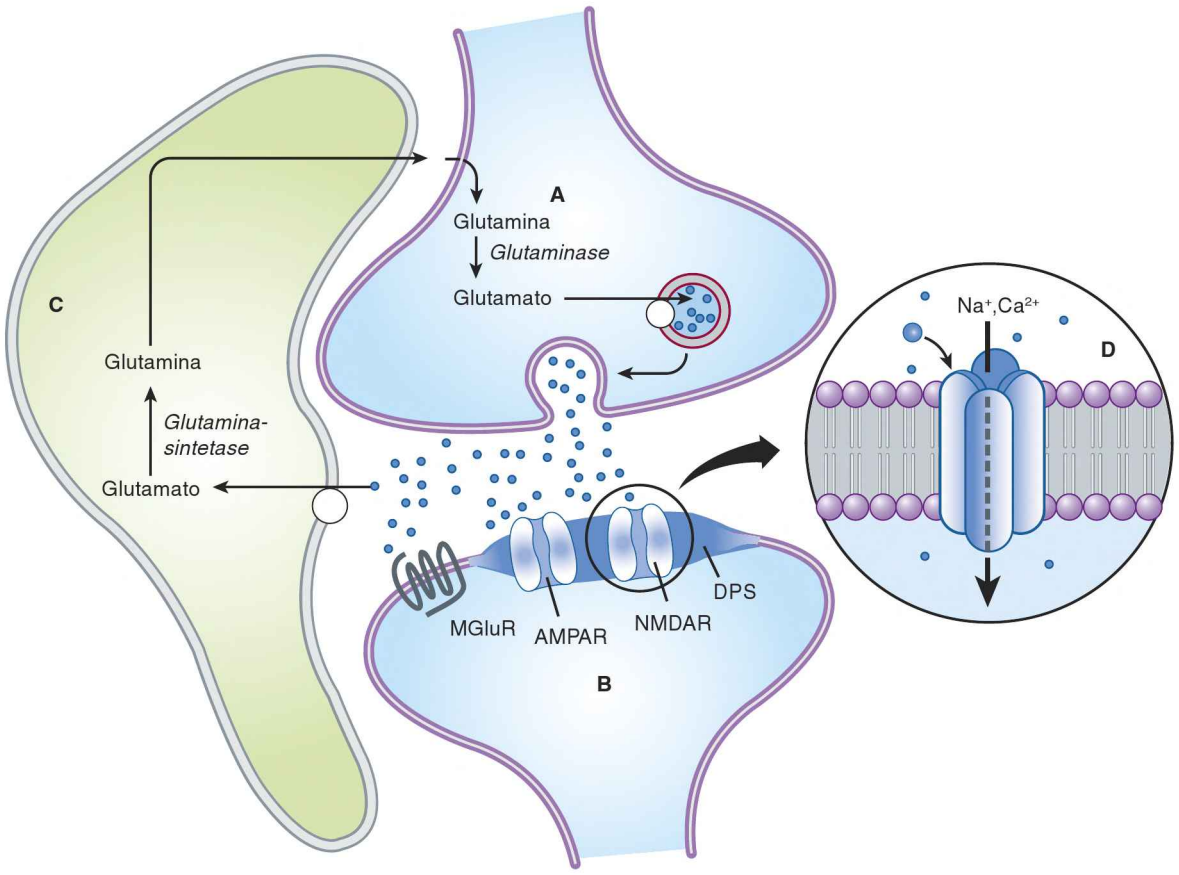


FIGURA 21-7 Diagrama esquemático de uma sinapse de glutamato. A glutamina é importada no neurônio glutamatérgico (**A**) e convertida em glutamato pela glutaminase. Em seguida, o glutamato é concentrado em vesículas pelo transportador de glutamato vesicular. Com a sua liberação na sinapse, o glutamato pode interagir com os canais dos receptores ionotrópicos de AMPA e NMDA (AMPAR, NMDAR) na densidade pós-sináptica (DPS) e com receptores metabotrópicos (MGluR) na célula pós-sináptica (**B**). A transmissão sináptica é interrompida pelo transporte ativo do glutamato para uma célula glial adjacente (**C**) por um transportador de glutamato. O aminoácido é sintetizado em glutamina pela glutamina sintetase e exportado no axônio glutamatérgico. (**D**) mostra um modelo do complexo do canal do receptor de NMDA, que consiste em uma proteína tetramérica que se torna permeável ao Na^+ e ao Ca^{2+} quando se liga a uma molécula de glutamato.

em todos os neurônios, são heterotetrâmeros organizados a partir de quatro subunidades (GluA1 a GluA4). Os receptores de AMPA contêm, em sua maioria, a subunidade GluA2 e são permeáveis ao Na^+ e ao K^+, mas não ao Ca^{2+}. Alguns receptores de AMPA, que costumam ocorrer nos interneurônios inibitórios, carecem da subunidade GluA2 e também são permeáveis ao Ca^{2+}.

Os receptores de cainato não são distribuídos de modo tão uniforme quanto os receptores de AMPA, sendo expressos em altos níveis no hipocampo, no cerebelo e na medula espinal, e são formados a partir de várias combinações de subunidades (GluK1 a GluK5). Embora GluK4 e GluK5 sejam incapazes de formar canais por si só, a sua presença modifica a afinidade e a cinética do receptor. À semelhança dos receptores de AMPA, os receptores de cainato são permeáveis ao Na^+ e ao K^+ e, em algumas combinações de subunidades, também podem ser permeáveis ao Ca^{2+}.

Os receptores de NMDA são tão ubíquos quanto os de AMPA, sendo encontrados essencialmente em todos os neurônios do SNC. Todos os receptores de NMDA exigem a presença da subunidade GluN1. O canal também contém uma ou duas subunidades NR2 (GluN2A a GluN2D). Diferentemente dos receptores de AMPA e de cainato, todos os receptores de NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{2+}, bem como ao Na^+ e ao K^+. A função dos receptores de NMDA é controlada de várias maneiras intrigantes. Além da ligação ao glutamato, o canal também exige a ligação da glicina em um sítio separado. O papel fisiológico da ligação da glicina não está bem esclarecido, visto que o sítio da glicina parece estar saturado em níveis ambientais normais de glicina. Outra diferença essencial entre os receptores de AMPA e de cainato e os receptores de NMDA é o fato de que a ativação dos receptores de AMPA e de cainato resulta em abertura do canal no potencial de repouso da membrana, enquanto a ativação do receptor de NMDA não tem esse efeito. Isso se deve ao bloqueio dependente de voltagem do poro de NMDA pelo Mg^{2+} extracelular. Quando o neurônio é fortemente despolarizado, conforme observado com a ativação intensa da sinapse ou a ativação de sinapses adjacentes, o Mg^{2+} é expelido, e ocorre abertura do canal. Por conseguinte, existem duas exigências para a abertura do canal do receptor de NMDA: o glutamato deve ligar-se ao receptor, e a membrana deve ser despolarizada. A elevação do Ca^{2+} intracelular que acompanha a abertura do canal resulta em aumento de longa duração da força sináptica, um processo designado como **potencialização de longo prazo** (**LTP**, de *long-term potentiation*). A alteração pode durar muitas horas ou até mesmo dias

e, em geral, é aceita como um importante mecanismo celular subjacente à aprendizagem e à memória.

Os receptores de glutamato metabotrópicos são receptores acoplados à proteína G, atuando indiretamente sobre os canais iônicos por meio dessa proteína. Os receptores metabotrópicos (mGluR1 a mGluR8) são divididos em três grupos (I, II e III). Foram desenvolvidos vários agonistas e antagonistas que interagem seletivamente com os diferentes grupos. Os receptores do grupo I em geral são de localização pós-sináptica, e acredita-se que causem excitação neuronal pela ativação de um canal catiônico não seletivo. Esses receptores também ativam a fosfolipase C, levando à liberação de Ca^{2+} intracelular mediado pelo trifosfato de inositol. Em contrapartida, os receptores do grupo II e do grupo III costumam estar localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas e atuam como autorreceptores inibitórios. A ativação desses receptores provoca inibição dos canais de Ca^{2+}, resultando em inibição da liberação do transmissor. Esses receptores apenas são ativados quando a concentração de glutamato aumenta para níveis elevados durante a estimulação repetitiva da sinapse. A ativação desses receptores causa inibição da adenililciclase e diminui a geração de AMPc.

A espessura da membrana pós-sináptica nas sinapses excitatórias está aumentada, sendo designada como **densidade pós-sináptica** (DPS; Figura 21-7). Trata-se de uma estrutura altamente complexa que contém receptores de glutamato, proteínas de sinalização, proteínas de "andaime" e proteínas citoesqueléticas. Uma sinapse excitatória típica contém receptores de AMPA, que tendem a se localizar em direção à periferia, e receptores de NMDA, que estão concentrados no centro. Os receptores de cainato estão presentes em um subgrupo de sinapses excitatórias, porém a sua localização exata não é conhecida. Os receptores metabotrópicos de glutamato (grupo I), que estão localizados fora da DPS, também são encontrados em algumas sinapses excitatórias.

B. GABA e glicina

Tanto o GABA quanto a glicina são neurotransmissores inibitórios, que costumam ser liberados dos interneurônios locais. Os interneurônios que liberam glicina estão restritos à medula espinal e ao tronco encefálico, enquanto os interneurônios que liberam GABA estão presentes em todo o SNC, incluindo a medula espinal. É interessante observar que alguns interneurônios da medula espinal podem liberar tanto GABA quanto glicina. Os receptores de glicina são estruturas pentaméricas seletivamente permeáveis ao Cl^-. A estricnina, que é um potente convulsivante na medula espinal e que tem sido usada em alguns raticidas, bloqueia seletivamente os receptores de glicina.

Os receptores de GABA são divididos em dois tipos principais: $GABA_A$ e $GABA_B$. Os PPSIs em muitas áreas do cérebro apresentam um componente rápido e outro lento. O componente rápido é mediado pelos receptores de $GABA_A$, e o componente lento, pelos receptores de $GABA_B$. A diferença na cinética provém de diferenças no acoplamento dos receptores aos canais iônicos. Os receptores de $GABA_A$ são ionotrópicos e, à semelhança dos receptores de glicina, são estruturas pentaméricas seletivamente permeáveis ao Cl^-. Esses receptores são seletivamente inibidos pela picrotoxina e pela bicuculina, ambas as quais provocam convulsões generalizadas. Foram clonadas inúmeras subunidades dos receptores de $GABA_A$, e isso explica a grande diversidade na farmacologia dos receptores de $GABA_A$, tornando-os alvos essenciais para agentes clinicamente úteis (ver Capítulo 22). Os receptores de $GABA_B$ são metabotrópicos seletivamente ativados pelo baclofeno, um fármaco antiespástico. Esses receptores são acoplados às proteínas G que, dependendo de sua localização celular, inibem os canais de Ca^{2+} ou ativam os canais de K^+. O componente $GABA_B$ do PPSI é decorrente de um aumento seletivo na condutância do K^+. Esse PPSI é de longa duração e lento, visto que o acoplamento da ativação do receptor com a abertura do canal de K^+ é indireto e tardio. Os receptores de $GABA_B$ estão localizados na região perissináptica e, portanto, exigem o transbordamento do GABA da fenda sináptica. Os receptores de $GABA_B$ também estão presentes nas terminações axônicas de muitas sinapses excitatórias e inibitórias. Nesse caso, o GABA transborda nesses receptores de $GABA_B$ pré-sinápticos, inibindo a liberação do transmissor pela inibição dos canais de Ca^{2+}. Além de seu acoplamento aos canais iônicos, os receptores de $GABA_B$ também inibem a adenililciclase e reduzem a geração de AMPc.

Acetilcolina

A acetilcolina foi o primeiro composto a ser identificado farmacologicamente como transmissor no SNC. Eccles mostrou, no início da década de 1950, que a excitação das células de Renshaw por colaterais axônicos motores na medula espinal era bloqueada por antagonistas nicotínicos. Além disso, as células de Renshaw mostraram-se extremamente sensíveis aos agonistas nicotínicos. Esses experimentos foram notáveis por duas razões. Em primeiro lugar, o sucesso inicial na identificação de um transmissor para uma sinapse central foi seguido de decepção, visto que continuou sendo a única sinapse central cujo transmissor era conhecido até o final da década de 1960, quando surgiram dados comparáveis para o GABA e a glicina. Em segundo lugar, a sinapse do colateral axônico motor continua sendo um dos exemplos mais bem documentados de uma sinapse nicotínica colinérgica do SNC dos mamíferos, apesar da distribuição bastante disseminada dos receptores nicotínicos, conforme estabelecido por estudos de hibridização *in situ*. As respostas do SNC à acetilcolina são mediadas, em sua maior parte, por uma grande família de receptores muscarínicos acoplados à proteína G. Em alguns locais, a acetilcolina provoca inibição lenta do neurônio ao ativar o subtipo M_2 do receptor, que abre os canais de potássio. Uma ação muscarínica muito mais disseminada em resposta à acetilcolina consiste em excitação lenta que, em alguns casos, é mediada por receptores M_1. Esses efeitos muscarínicos são muito mais lentos do que os efeitos nicotínicos sobre as células de Renshaw ou do que o efeito dos aminoácidos. Além disso, essa excitação muscarínica M_1 é incomum, visto que a acetilcolina a produz ao *diminuir* a permeabilidade da membrana ao potássio, isto é, o oposto da ação convencional do transmissor.

Inúmeras vias contêm acetilcolina, incluindo neurônios no neoestriado, no núcleo septal medial e na formação reticular. As vias colinérgicas parecem desempenhar um importante papel nas funções cognitivas, particularmente na memória. Foi relatada a associação da demência pré-senil do tipo Alzheimer a uma perda profunda de neurônios colinérgicos. Entretanto, a especificidade dessa perda tem sido questionada, visto que os níveis de outros supostos transmissores, como a somatostatina, também estão diminuídos.

Monoaminas

As monoaminas incluem as catecolaminas (dopamina e norepinefrina) e a 5-hidroxitriptamina. Embora esses compostos estejam presentes em quantidades muito pequenas no SNC, podem ser localizados com o uso de métodos histoquímicos extremamente sensíveis. Essas vias constituem o local de ação de muitos fármacos; por exemplo, os estimulantes do SNC, como a cocaína e a anfetamina, parecem atuar principalmente nas sinapses de catecolaminas. A cocaína bloqueia a recaptação de dopamina e de norepinefrina, enquanto as anfetaminas fazem os terminais pré-sinápticos liberarem esses transmissores.

A. Dopamina

As principais vias que contêm dopamina são a projeção que liga a substância negra ao neoestriado e a projeção que liga a região tegmental ventral às estruturas límbicas, particularmente o córtex límbico. A ação terapêutica da levodopa, um fármaco antiparkinsoniano, está associada à primeira área (ver Capítulo 28), enquanto se acredita que a ação terapêutica dos fármacos antipsicóticos esteja associada à segunda (ver Capítulo 29). Os neurônios que contêm dopamina no hipotálamo ventral túbero-basal desempenham um importante papel na regulação da função hipotalâmico-hipofisária. Foram identificados cinco receptores de dopamina, que são divididos em duas categorias: semelhantes a D_1 (D_1 e D_5) e semelhantes a D_2 (D_2, D_3, D_4). Todos os receptores de dopamina são metabotrópicos. Em geral, a dopamina exerce uma ação inibitória lenta sobre os neurônios do SNC. Essa ação foi mais bem caracterizada nos neurônios da substância negra que contêm dopamina, onde a ativação do receptor D_2 abre os canais de potássio pela proteína de acoplamento G_i.

B. Norepinefrina

Os neurônios noradrenérgicos estão localizados, em sua maioria, no *locus caeruleus* ou na área tegmental lateral da formação reticular. Embora exista uma diferença considerável na densidade das fibras que inervam vários locais, a maioria das regiões do SNC recebe um impulso noradrenérgico difuso. Todos os subtipos de receptores noradrenérgicos são metabotrópicos. Quando aplicada a neurônios, a norepinefrina tem a capacidade de hiperpolarizá-los, aumentando a condutância do potássio. Esse efeito é mediado pelos receptores α_2 e tem sido caracterizado de modo mais pormenorizado nos neurônios da substância ferruginosa. Em muitas regiões do SNC, a norepinefrina na verdade aumenta os impulsos excitatórios por mecanismos tanto indiretos quanto diretos. O mecanismo indireto envolve uma desinibição, isto é, os neurônios inibitórios de circuito local são inibidos. O mecanismo direto envolve o bloqueio da condutância do potássio que retarda a descarga neuronal. Dependendo do tipo de neurônio, esse efeito é mediado por receptores α_1 ou β. A facilitação da transmissão sináptica excitatória está de acordo com muitos dos processos comportamentais que se acredita envolvam vias noradrenérgicas, como a atenção e o despertar.

C. 5-Hidroxitriptamina

As vias da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) originam-se, em sua maioria, de neurônios na rafe ou de regiões da linha média da ponte e da parte superior do tronco encefálico. A 5-HT está contida em fibras não mielinizadas que inervam difusamente a maioria das regiões do SNC, porém a densidade da inervação varia. A 5-HT atua em mais de uma dúzia de subtipos do receptor. Com a exceção do receptor 5-HT_3, todos são metabotrópicos. O receptor 5-HT_3 ionotrópico exerce uma ação excitatória rápida em um número muito limitado de locais no SNC. Na maior parte das áreas do SNC, a 5-HT exerce uma forte ação inibitória. Essa ação é mediada pelos receptores 5-HT_{1A} e está associada à hiperpolarização da membrana causada por um aumento da condutância do potássio. Foi constatado que os receptores 5-HT_{1A} e os receptores de $GABA_B$ ativam a mesma população de canais de potássio. Alguns tipos de células são excitados lentamente pela 5-HT, devido a seu bloqueio dos canais de potássio por meio dos receptores 5-HT_2 ou 5-HT_4. Podem ocorrer ações tanto excitatórias quanto inibitórias no mesmo neurônio. Tem sido especulado que as vias de 5-HT podem estar envolvidas nas alucinações induzidas pelo LSD (ácido lisérgico), visto que esse composto pode antagonizar as ações periféricas da 5-HT. Entretanto, o LSD não parece ser um antagonista da 5-HT no SNC, e o comportamento típico induzido pelo LSD continua sendo observado em animais após a destruição dos núcleos da rafe. Outras funções reguladoras propostas para os neurônios que contêm 5-HT incluem sono, temperatura, apetite e controle neuroendócrino.

Peptídeos

Foram descobertos inúmeros peptídeos do SNC que produzem efeitos notáveis tanto no comportamento animal quanto na atividade de neurônios isolados. Muitos dos peptídeos foram mapeados com técnicas imuno-histoquímicas e incluem peptídeos opioides (p. ex., encefalinas, endorfinas), neurotensina, substância P, somatostatina, colecistocinina, polipeptídeo intestinal vasoativo, neuropeptídeo Y e hormônio de liberação da tireotropina. À semelhança do sistema nervoso autônomo periférico, os peptídeos frequentemente coexistem com um transmissor não peptídico convencional no mesmo neurônio. Um bom exemplo das abordagens utilizadas para definir o papel desses peptídeos no SNC provém de estudos sobre a substância P e sua associação a fibras sensitivas. A substância P está contida e é liberada de pequenos neurônios sensitivos primários não mielinizados da medula espinal e do tronco encefálico e provoca um PPSE lento nos neurônios-alvo. Sabe-se que essas fibras sensitivas transmitem estímulos nocivos, e, portanto, é surpreendente que — embora os antagonistas dos receptores da substância P possam modificar as respostas a determinados tipos de dor — não bloqueiem a resposta. O glutamato, que é liberado com a substância P a partir dessas sinapses, presumivelmente desempenha um importante papel na transmissão dos estímulos de dor. Certamente, a substância P está envolvida em muitas outras funções, visto que é encontrada em muitas áreas do SNC que não estão relacionadas com as vias da dor.

Muitos desses peptídeos também são encontrados em estruturas periféricas, incluindo as sinapses periféricas, e são descritos nos Capítulos 6 e 17.

Óxido nítrico

O SNC contém uma quantidade substancial de óxido nítrico sintase (NOS, de *nitric oxide synthase*) em certas classes de neurônios. Essa NOS neuronal é uma enzima ativada por cálcio calmodulina, e a ativação dos receptores de NMDA, que

aumenta o cálcio intracelular, resulta na geração de óxido nítrico. Embora não se tenha claramente estabelecido um papel fisiológico do óxido nítrico para o músculo liso vascular, seu papel na transmissão sináptica e na plasticidade sináptica continua controverso. Talvez o caso mais notável de um papel do óxido nítrico na sinalização neuronal do SNC seja a depressão a longo prazo da transmissão sináptica no cerebelo.

Endocanabinoides

O principal ingrediente psicoativo na maconha, o Δ^9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9-THC), afeta o cérebro principalmente pela ativação de um receptor canabinoide específico, o CB_1. Os receptores CB_1 são expressos em altos níveis em muitas regiões do cérebro e estão principalmente localizados nas terminações pré-sinápticas. Vários lipídeos cerebrais endógenos, incluindo a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), foram identificados como ligantes de CB_1. Esses ligantes não são armazenados, como no caso dos neurotransmissores clássicos, porém são rapidamente sintetizados pelos neurônios em resposta à despolarização e ao consequente influxo de cálcio. A ativação dos receptores metabotrópicos (p. ex., por acetilcolina e glutamato) também pode ativar a formação de 2-AG. Em contraposição aos neurotransmissores clássicos, os canabinoides endógenos podem funcionar como mensageiros sinápticos retrógrados: são liberados dos neurônios pós-sinápticos e seguem um trajeto de volta pelas sinapses, ativando os receptores CB_1 nos neurônios pré-sinápticos e suprimindo a liberação de transmissor. Essa supressão pode ser transitória ou de longa duração, dependendo do padrão de atividade. Os canabinoides podem afetar a memória, a cognição e a percepção da dor por esse mecanismo.

REFERÊNCIAS

Aizenman CD et al.: Use-dependent changes in synaptic strength at the Purkinje cell to deep nuclear synapse. Prog Brain Res 2000;124:257.

Bredt DS, Nicoll RA: AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. Neuron 2003;40:361.

Catterall WA et al.: Compendium of voltage-gated ion channels: Calcium channels. Pharmacol Rev 2003;55:579.

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: Compendium of voltage-gated ion channels: Sodium channels. Pharmacol Rev 2003;55:575.

Clapham DE et al.: Compendium of voltage-gated ion channels: Transient receptor potential channels. Pharmacol Rev 2003;55:591.

Fremeau RT, Jr et al.: VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. Trends Neurosci 2004;27:98.

Freund TF, Katona I, Piomelli D: Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev 2003;83:1017.

Gouaux E, MacKinnon R: Principles of selective ion transport in channels and pumps. Science 2005;310:1461.

Hall ZW: In: *An Introduction to Molecular Neurobiology.* Sinauer, 1992.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, 2001.

Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001;413:203.

Koles L, Furst S, Illes P: P2X and P2Y receptors as possible targets of therapeutic manipulations in CNS illnesses. Drug News Perspect 2005;18:85.

Malenka RC, Nicoll RA: Long-term potentiation—A decade of progress? Science 1999;285:1870.

Mody I, Pearce RA: Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. Trends Neurosci 2004;27:569.

Moran MM, Xu H, Clapham DE: TRP ion channels in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 2004;14:362.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: *Molecular Neuropharmacology,* 2nd ed. McGraw-Hill, 2009.

Rudolph U, Mohler H: Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:475.

Sudhof TC: The synaptic vesicle cycle. Annu Rev Neurosci 2004;27:509.

Wilson RI, Nicoll RA: Endocannabinoid signaling in the brain. Science 2002;296:678

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

22

Fármacos sedativo-hipnóticos

Anthony J. Trevor, Ph.D., e Walter L. Way, M.D.

ESTUDO DE CASO

Durante seu exame físico anual, uma professora de ensino médio de 53 anos de idade queixa-se de dificuldade em iniciar o sono, acordando várias vezes durante a noite após ter adormecido. Esses episódios ocorrem quase todas as noites e estão tendo um impacto negativo sobre seu trabalho. Ela tentou vários remédios de venda livre para dormir, porém todos foram de pouca ajuda, causando efeitos de "ressaca" no dia seguinte. A saúde geral está boa, a paciente não tem sobrepeso e usa fármacos de venda livre. Ela bebe uma xícara de café descafeinado pela manhã; entretanto, toma até seis latas de refrigerante de cola *diet* por dia. Bebe uma taça de vinho ao jantar, porém não gosta de bebidas destiladas mais fortes. Que outros aspectos da história dessa paciente devem ser conhecidos? Que medidas terapêuticas são apropriadas para esse caso? Que fármaco ou fármacos (se houver) devem ser prescritos?

A inclusão de um fármaco na classe dos sedativo-hipnóticos indica que ele tem a capacidade de produzir sedação (com alívio concomitante da ansiedade) ou de incentivar o sono. Devido à considerável variação química observada nesse grupo de fármacos, essa classificação baseia-se mais nos usos clínicos do que em semelhanças na estrutura química. Os estados de ansiedade e os transtornos do sono representam problemas comuns, e os agentes sedativo-hipnóticos são fármacos amplamente prescritos em todo o mundo.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS

Para ser efetivo, um fármaco **sedativo** (ansiolítico) deve reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante. O grau de depressão do sistema nervoso central (SNC) produzido por um sedativo deve ser o mínimo compatível com sua eficácia terapêutica. Um fármaco **hipnótico** deve produzir sonolência e estimular o início e a manutenção de um estado de sono. Os efeitos hipnóticos envolvem uma depressão mais pronunciada do SNC do que a sedação, o que pode ser obtido com muitos fármacos pertencentes a essa classe, simplesmente pelo aumento da dose. A depressão da função do SNC graduada e dependente da dose constitui uma característica da maioria dos fármacos sedativo-hipnóticos. Entretanto, cada fármaco difere na relação entre a dose e o grau de depressão do SNC. A Figura 22-1 fornece dois exemplos dessa relação de dose-resposta. A inclinação linear para o fármaco A é típica de muitos dos agentes sedativo-hipnóticos mais antigos, incluindo os barbitúricos e os alcoóis. No caso dessas substâncias, um aumento da dose acima do necessário para produzir hipnose pode levar a um estado de anestesia geral. Em doses ainda mais altas, esses sedativo-hipnóticos podem deprimir os centros respiratório e vasomotor no bulbo, levando ao coma e à morte. Os desvios de uma relação de dose-resposta linear, conforme ilustrado para o fármaco B, exigem incrementos proporcionalmente maiores da dose para obter uma depressão do SNC mais profunda do que a hipnose. Este parece ser o caso dos benzodiazepínicos e de alguns hipnóticos mais recentes que apresentam um mecanismo de ação semelhante.

Classificação química

Os benzodiazepínicos são agentes sedativo-hipnóticos amplamente utilizados. Todas as estruturas apresentadas na Figura 22-2 consistem em 1,4-benzodiazepínicos, e a maioria contém um grupo carboxamida na estrutura em anel heterocíclica de sete membros. É necessário um substituinte eletronegativo na posição 7, como um grupo halogênico ou nitro, para a atividade sedativo-hipnótica. As estruturas do triazolam ou do alprazolam incluem a adição de um anel triazólico na posição 1,2.

A Figura 22-3 mostra as estruturas químicas de alguns sedativo-hipnóticos mais antigos e de uso menos comum, incluindo vários **barbitúricos**. A glutetimida e o meprobamato possuem uma estrutura química distinta, porém são praticamente

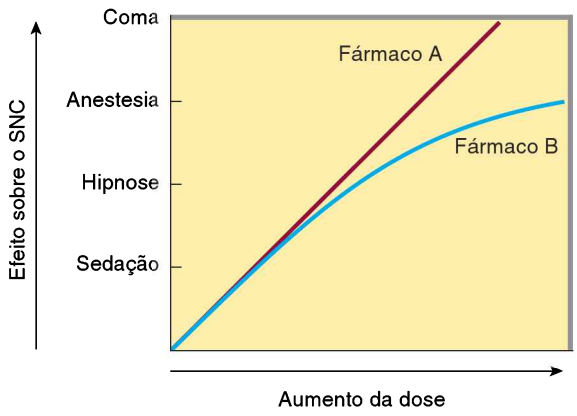


FIGURA 22-1 Curvas de dose-resposta para dois sedativo-hipnóticos hipotéticos.

equivalentes aos barbitúricos nos seus efeitos farmacológicos. Raramente são usados. A classe dos sedativo-hipnóticos também inclui compostos de estrutura química mais simples, incluindo o **etanol** (ver Capítulo 23) e o **hidrato de cloral**.

Mais recentemente, foram introduzidos diversos fármacos com novas estruturas químicas para uso em transtornos do sono. O **zolpidem**, uma imidazopiridina, a **zaleplona**, uma pirazolopirimidina, e a **eszopiclona**, uma ciclopirrolona (Figura 22-4), apesar de não terem qualquer relação estrutural com os benzodiazepínicos, compartilham um mecanismo de ação semelhante, conforme descrito adiante. A eszopiclona é o enantiômero (*S*) da zopiclona, um fármaco hipnótico disponível fora dos Estados Unidos desde 1989. mA **ramelteona**, um agonista do receptor de melatonina, é um fármaco hipnótico mais recentemente introduzido (ver Quadro: Ramelteona). A **buspirona** é um agente ansiolítico de início lento, cujas ações

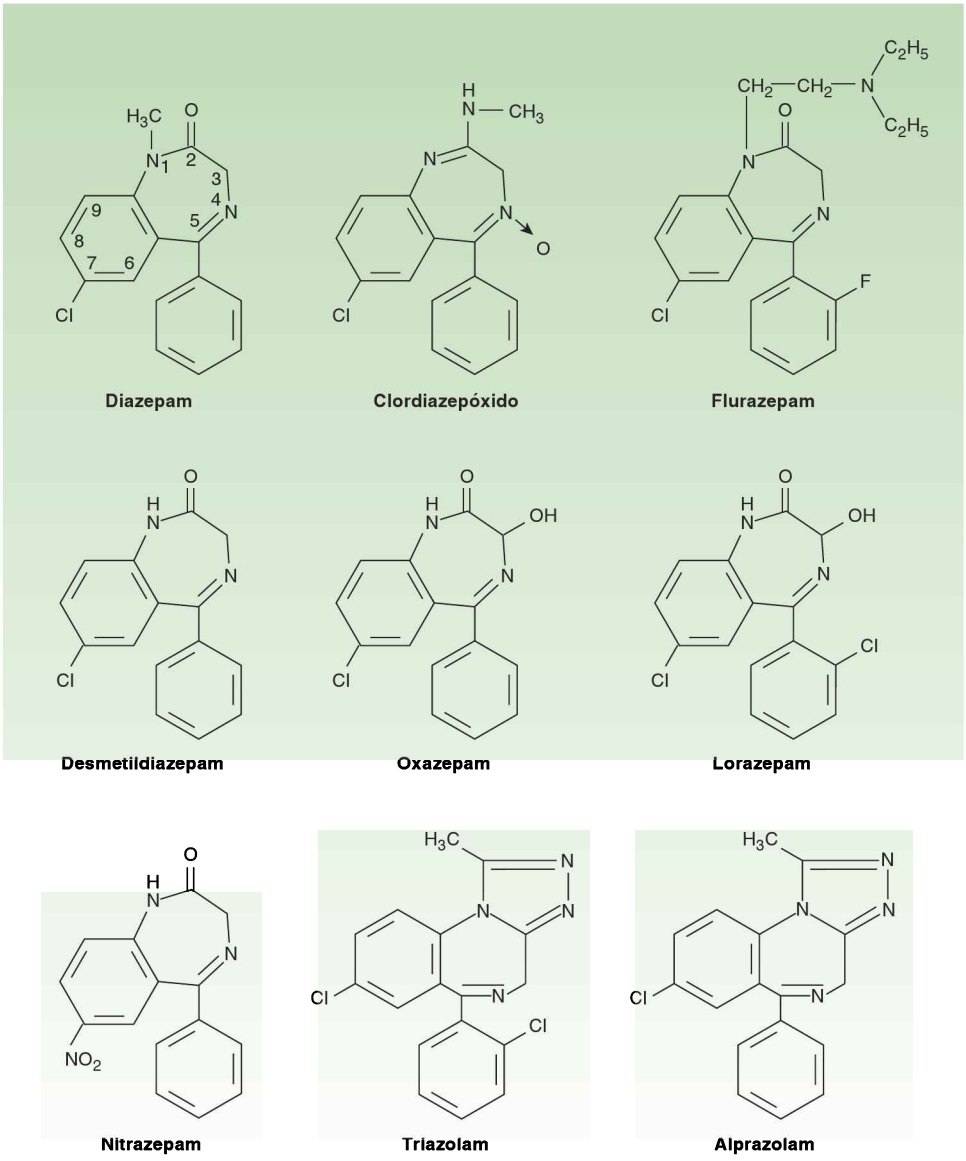


FIGURA 22-2 Estruturas químicas de alguns benzodiazepínicos.

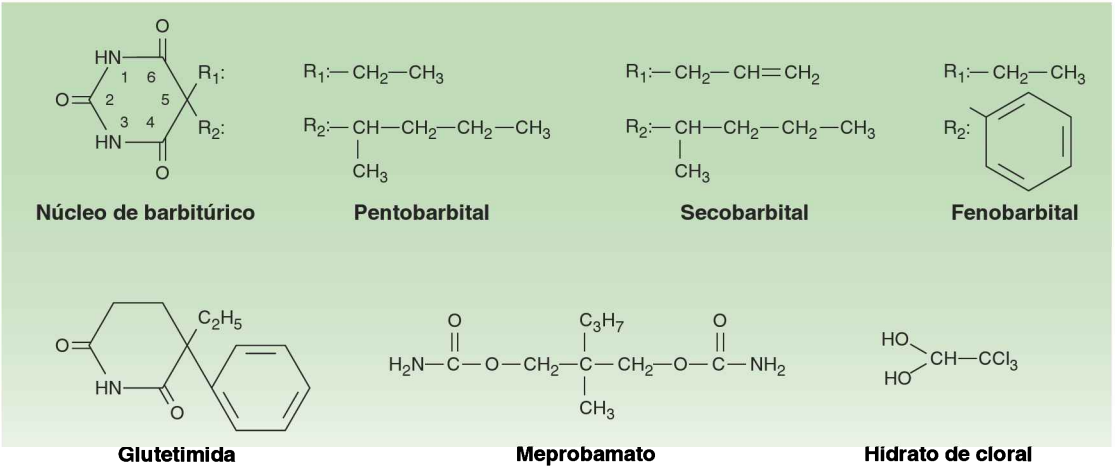


FIGURA 22-3 Estruturas químicas de alguns barbitúricos e outros sedativo-hipnóticos.

são muito diferentes daquelas dos agentes sedativo-hipnóticos convencionais (ver Quadro: Buspirona).

Outras classes de fármacos que exercem efeitos sedativos incluem os antipsicóticos (ver Capítulo 29) e muitos agentes antidepressivos (ver Capítulo 30). Na atualidade, estes últimos são amplamente usados no tratamento dos transtornos de ansiedade crônica. Certos agentes anti-histamínicos, incluindo a difenidramina, a hidroxizina e a prometazina (ver Capítulo 16), causam sedação, mas também costumam exercer efeitos pronunciados sobre o sistema nervoso autônomo periférico. Os anti-histamínicos com efeitos sedativos estão disponíveis na forma de soníferos de venda livre.

Farmacocinética

A. Absorção e distribuição

As taxas de absorção oral dos sedativo-hipnóticos diferem, dependendo de vários fatores, incluindo lipofilicidade. Por exemplo, a absorção do triazolam é extremamente rápida, enquanto a do diazepam e do metabólito ativo do clorazepato é mais rápida que a de outros benzodiazepínicos comumente usados. O clorazepato, um pró-fármaco, é convertido em sua forma ativa, o desmetildiazepam (nordiazepam), por hidrólise ácida no estômago. Os barbitúricos e outros sedativo-hipnóticos mais antigos, bem como os hipnóticos mais recentes (eszopiclona, zaleplona, zolpidem), são, em sua maioria, absorvidos rapidamente no sangue após administração oral.

A lipossolubilidade desempenha um importante papel na determinação da taxa de penetração de determinado sedativo-hipnótico no SNC. Essa propriedade é responsável pelo rápido início dos efeitos do triazolam, do tiopental (ver Capítulo 25) e dos hipnóticos mais recentes, a eszopiclona, a zaleplona e o zolpidem, sobre o SNC.

Todos os sedativo-hipnóticos atravessam a barreira placentária durante a gravidez. Se forem administrados durante o período pré-parto, podem contribuir para a depressão das funções vitais do recém-nascido. Os agentes sedativo-hipnóticos também são detectáveis no leite materno e podem exercer efeitos depressores no lactente amamentado pela mãe.

B. Biotransformação

A transformação metabólica em metabólitos mais hidrossolúveis é necessária para a depuração dos sedativo-hipnóticos do corpo. Os sistemas enzimáticos microssômicos de metabolismo dos fármacos no fígado são de suma importância nesse aspecto, de modo que a meia-vida de eliminação desses fármacos depende principalmente da taxa de sua transformação metabólica.

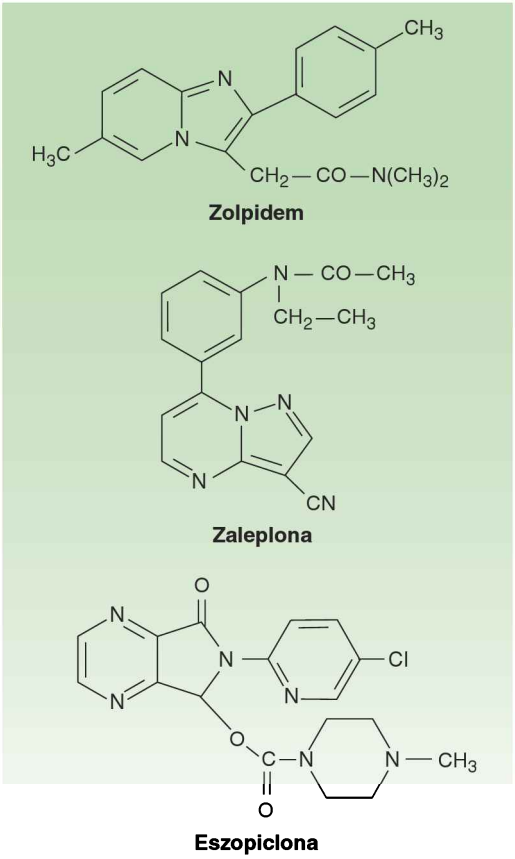


FIGURA 22-4 Estruturas químicas dos hipnóticos mais recentes.

Ramelteona

Acredita-se que os receptores de melatonina estejam envolvidos na manutenção dos ritmos circadianos subjacentes ao ciclo de sono-vigília (ver Capítulo 16). A ramelteona, um novo agente hipnótico especificamente útil para pacientes que têm dificuldade de dormir, é o agonista dos receptores de melatonina MT_1 e MT_2, localizados nos núcleos supraquiasmáticos do cérebro. O fármaco não tem qualquer efeito direto sobre a neurotransmissão GABAérgica no SNC. Em estudos de polissonografia de pacientes com insônia crônica, a ramelteona reduziu a latência do sono persistente sem qualquer efeito sobre a arquitetura do sono e sem insônia de rebote nem sintomas significativos de abstinência. A ramelteona tem um potencial mínimo de uso abusivo, não é uma substância controlada, e seu uso regular não leva à dependência. O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral e sofre extenso metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo com meia-vida mais longa (2 a 5 horas) do que o fármaco original. A isoforma CYP1A2 do citocromo P450 é principalmente responsável pelo metabolismo da ramelteona, porém a isoforma CYP2C9 também está envolvida. O fármaco não deve ser administrado em associação a inibidores da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacino, fluvoxamina, tacrina, zileutona) ou da CYP2C9 (p. ex., fluconazol), devendo ser usado com cautela em pacientes com disfunção hepática. O indutor de CYP, a rifampicina, reduz acentuadamente os níveis plasmáticos da ramelteona e seu metabólito ativo. Os efeitos colaterais da ramelteona consistem em tontura, sonolência, fadiga e alterações endócrinas, bem como diminuição dos níveis de testosterona e aumento da prolactina. A ramelteona é classificada pela FDA como um fármaco de categoria C para gravidez.

1. Benzodiazepínicos — O metabolismo hepático é responsável pela depuração de todos os benzodiazepínicos. Os padrões e as taxas de metabolismo dependem de cada fármaco em particular. A maioria dos benzodiazepínicos sofre oxidação microssômica (reações de fase I), incluindo *N*-desalquilação e hidroxilação alifática catalisada por isozimas do citocromo P450, especialmente a CYP3A4. Subsequentemente, os metabólitos são conjugados (reações de fase II) para formar glicuronídeos, que são excretados na urina. Todavia, muitos metabólitos de fase I dos benzodiazepínicos são farmacologicamente ativos, alguns com meias-vidas longas (Figura 22-5). Por exemplo, o desmetildiazepam, cuja meia-vida de eliminação é de mais de 40 horas, é um metabólito ativo do clordiazepóxido, do diazepam, do prazepam e do clorazepato. O alprazolam e o triazolam sofrem α-hidroxilação, e os metabólitos resultantes parecem exercer efeitos farmacológicos de curta duração, visto que são rapidamente conjugados para formar glicuronídeos inativos. A meia-vida de eliminação do triazolam (2 a 3 horas) favorece seu uso como hipnótico, e não como agente sedativo.

A formação de metabólitos ativos tem complicado os estudos da farmacocinética dos benzodiazepínicos nos seres humanos, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco original pode ter pouca relação com a sequência temporal dos efeitos farmacológicos. Os benzodiazepínicos com o fármaco original ou os metabólitos ativos apresentando meias-vidas longas têm, previsivelmente, mais tendência a causar efeitos cumulativos com a administração de múltiplas doses. Os efeitos cumulativos e residuais, como a sonolência excessiva, parecem constituir

Ramelteona

A buspirona possui efeitos ansiolíticos seletivos, e suas características farmacológicas diferem daquelas dos outros fármacos descritos neste capítulo. A buspirona alivia a ansiedade sem causar efeitos sedativos, hipnóticos ou eufóricos pronunciados. Ao contrário dos benzodiazepínicos, o fármaco não tem propriedades anticonvulsivantes ou miorrelaxantes. A buspirona não interage diretamente com os sistemas GABAérgicos. O fármaco pode exercer seus efeitos ansiolíticos ao atuar como agonista parcial nos receptores $5\text{-}HT_{1A}$ cerebrais; todavia, possui também afinidade pelos receptores dopamínicos D_2 cerebrais. Os pacientes tratados com buspirona não apresentam ansiedade de rebote, nem sinais de abstinência com a interrupção abrupta do fármaco. A buspirona não é efetiva no bloqueio da síndrome de abstinência aguda resultante da suspensão abrupta do uso de benzodiazepínicos ou de outros agentes sedativo-hipnóticos. O fármaco tem tendência mínima a uso abusivo. Em acentuado contraste com os benzodiazepínicos, os efeitos ansiolíticos da buspirona podem levar mais de uma semana para se estabelecerem, tornando-a inapropriada para o tratamento dos estados de ansiedade aguda. O fármaco é usado nos estados de ansiedade generalizada, porém é menos efetivo nos transtornos do pânico.

A buspirona é rapidamente absorvida por via oral, porém sofre extenso metabolismo de primeira passagem por reações de hidroxilação e desalquilação, com formação de vários metabólitos ativos. O principal metabólito é a 1-(2-pirimidil)-piperazina (1-PP), que exerce ações bloqueadoras dos receptores α_2-adrenérgicos e que penetra no SNC, onde alcança níveis mais elevados do que o fármaco original. Não se sabe qual o papel (se houver) desempenhado pela 1-PP nas ações centrais da buspirona. A meia-vida de eliminação da buspirona é de 2 a 4 horas, e a presença de disfunção hepática pode diminuir a sua depuração. A rifampicina, um indutor do citocromo P450, diminui a meia-vida da buspirona, enquanto os inibidores da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, cetoconazol, suco de pomelo [toranja ou *grapefruit*], nefazodona) podem aumentar acentuadamente os níveis plasmáticos do fármaco.

A buspirona provoca menos comprometimento psicomotor do que os benzodiazepínicos e não afeta a capacidade de dirigir veículos. O fármaco não potencializa os efeitos dos agentes sedativo-hipnóticos convencionais, do etanol ou dos antidepressivos tricíclicos, e os pacientes idosos não parecem ser mais sensíveis às suas ações. Podem ocorrer dor torácica inespecífica, taquicardia, palpitações, tontura, nervosismo, zumbido, desconforto gastrintestinal e parestesias, bem como constrição pupilar dependente da dose. A pressão arterial pode ser significativamente elevada em pacientes recebendo inibidores da MAO. A buspirona é classificada pela FDA como um fármaco de categoria B para gravidez.

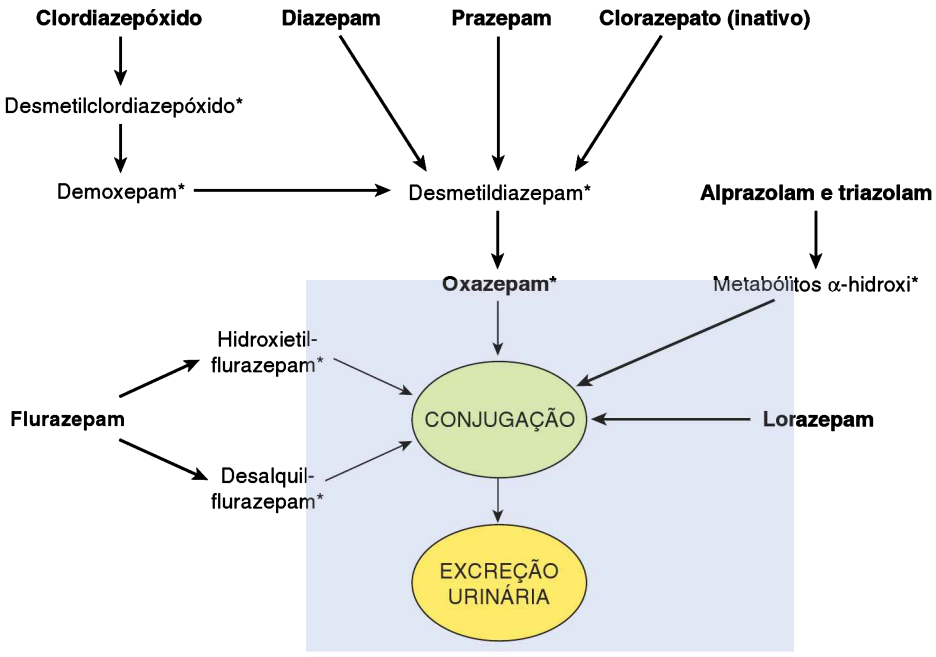


FIGURA 22-5 Biotransformação dos benzodiazepínicos. (Em negrito, fármacos disponíveis para uso clínico em vários países; *, metabólito ativo.)

um problema menor com certos fármacos, como o estazolam, o oxazepam e o lorazepam, que apresentam meias-vidas relativamente curtas e que são metabolizados diretamente a glicuronídeos inativos. A Tabela 22-1 fornece algumas propriedades farmacocinéticas de benzodiazepínicos selecionados. O metabolismo de vários benzodiazepínicos de uso comum, incluindo o diazepam, o midazolam e o triazolam, é afetado por inibidores e indutores das isozimas P450 hepáticas (ver Capítulo 4).

2. Barbitúricos **—** Com exceção do fenobarbital, apenas uma quantidade insignificante dos barbitúricos é excretada em sua forma inalterada. As principais vias metabólicas envolvem a oxidação por enzimas hepáticas, formando alcoóis, ácidos e cetonas, que aparecem na urina sob a forma de conjugados glicuronídeos. Nos seres humanos, a taxa global de metabolismo hepático depende de cada fármaco em particular, porém costuma ser lenta (com exceção dos tiobarbitúricos). As meias-vidas de eliminação do secobarbital e do pentobarbital variam de 18 a 48 horas em diferentes indivíduos. A meia-vida de eliminação do fenobarbital nos seres humanos é de 4 a 5 dias. A administração de múltiplas doses desses fármacos pode levar a efeitos cumulativos.

TABELA 22-1 Propriedades farmacocinéticas de alguns benzodiazepínicos e hipnóticos mais recentes em seres humanos

Fármaco	Nível sanguíneo máximo (horas)	Meia-vida de eliminação[1] (horas)	Comentários
Alprazolam	1-2	12-15	Absorção oral rápida
Clordiazepóxido	2-4	15-40	Metabólitos ativos; biodisponibilidade errática com injeção IM
Clorazepato	1-2 (nordiazepam)	50-100	Pró-fármaco; hidrolisado à forma ativa no estômago
Diazepam	1-2	20-80	Metabólitos ativos; biodisponibilidade errática com injeção IM
Eszopiclona	1	6	Metabólitos ativos de menor importância
Flurazepam	1-2	40-100	Metabólitos ativos com meias-vidas longas
Lorazepam	1-6	10-20	Nenhum metabólito ativo
Oxazepam	2-4	10-20	Nenhum metabólito ativo
Temazepam	2-3	10-40	Absorção oral lenta
Triazolam	1	2-3	Início rápido; duração de ação curta
Zaleplona	< 1	1-2	Metabolizada via aldeído-desidrogenase
Zolpidem	1-3	1,5-3,5	Nenhum metabólito ativo

[1] Inclui meias-vidas dos principais metabólitos.

3. Hipnóticos mais recentes — Após a administração oral da formulação-padrão, o zolpidem alcança níveis plasmáticos máximos em 1,6 hora. Dispõe-se de uma formulação de liberação bifásica que estende os níveis plasmáticos do fármaco em cerca de duas horas. O zolpidem é rapidamente metabolizado a metabólitos inativos por oxidação e hidroxilação pelo citocromo P450 hepático, incluindo a isozima CYP3A4. A meia-vida de eliminação do fármaco é de 1,5 a 3,5 horas, com depuração reduzida em pacientes idosos. A zaleplona é metabolizada a metabólitos inativos, principalmente pela aldeído-oxidase hepática e, em parte, pela isoforma CYP3A4 pelo citocromo P450. A meia-vida do fármaco é de cerca de uma hora. Deve-se reduzir a dose em pacientes com comprometimento hepático, bem como nos indivíduos idosos. A cimetidina, que inibe tanto a aldeído desidrogenase quanto a CYP3A4, aumenta acentuadamente o nível plasmático máximo da zaleplona. A eszopiclona é metabolizada pelo citocromo P450 hepático (particularmente CYP3A4), formando o derivado *N*-óxido inativo e a desmetil-eszopiclona fracamente ativa. A meia-vida de eliminação da eszopiclona é de cerca de seis horas, sendo prolongada no idoso e na presença de inibidores da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol). Os indutores da CYP3A4 (p. ex., rifampicina) aumentam o metabolismo hepático da eszopiclona.

C. Excreção

Os metabólitos hidrossolúveis dos sedativo-hipnóticos, que são formados, em sua maior parte, pela conjugação de metabólitos de fase I, são excretados principalmente pelo rim. Na maioria dos casos, as alterações da função renal não exercem efeito pronunciado sobre a eliminação dos fármacos originais. O fenobarbital é excretado até certo grau (20 a 30% nos seres humanos) de modo inalterado na urina, e a sua taxa de eliminação pode ser significativamente aumentada pela alcalinização da urina. Isso se deve, em parte, a um aumento da ionização em pH alcalino, visto que o fenobarbital é um ácido fraco, com pK_a de 7,4.

D. Fatores que afetam o bioprocessamento

O bioprocessamento dos agentes sedativo-hipnóticos pode ser influenciado por diversos fatores, particularmente alterações da função hepática em decorrência de doença ou aumentos ou reduções induzidos por fármacos na atividade das enzimas microssômicas (ver Capítulo 4).

Em pacientes muito idosos e naqueles com doença hepática grave, a meia-vida de eliminação desses fármacos com frequência está aumentada de modo significativo. Nesses casos, a administração de múltiplas doses normais desses sedativo-hipnóticos pode resultar em efeitos excessivos sobre o SNC.

A atividade das enzimas microssômicas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos pode estar aumentada em pacientes expostos por longo período a certos sedativo-hipnóticos mais antigos (indução enzimática; ver Capítulo 4). Os barbitúricos (particularmente o fenobarbital) e o meprobamato têm mais tendência a causar esse efeito, podendo resultar em aumento de seu próprio metabolismo hepático, bem como no de outros fármacos. O aumento da biotransformação de outros agentes farmacológicos em consequência da indução enzimática por barbitúricos constitui um mecanismo potencial subjacente às interações medicamentosas (ver Capítulo 66). Por outro lado, os benzodiazepínicos e os hipnóticos mais recentes não alteram a atividade das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos com uso contínuo.

Farmacodinâmica dos benzodiazepínicos, barbitúricos e hipnóticos mais recentes

A. Farmacologia molecular do receptor de $GABA_A$

Os benzodiazepínicos, os barbitúricos, o zolpidem, a zaleplona, a eszopiclona e muitos outros fármacos ligam-se a componentes moleculares do receptor de $GABA_A$ presente nas membranas neuronais do SNC. Esse receptor, que atua como canal iônico de cloreto, é ativado pelo neurotransmissor inibitório GABA (ver Capítulo 21).

O receptor de $GABA_A$ possui uma estrutura pentamérica organizada a partir de cinco subunidades (apresentando, cada uma delas, quatro domínios que atravessam a membrana) selecionadas a partir de múltiplas classes polipeptídicas (α, β, γ, δ, ε, π, ρ etc.). Foram caracterizadas múltiplas subunidades de várias dessas classes, entre elas seis diferentes α (p. ex., α1 a α6), quatro β e três γ. A Figura 22-6 apresenta um modelo do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto.

Uma isoforma importante do receptor de $GABA_A$, que é encontrada em muitas regiões do cérebro, consiste em duas subunidades α1, duas subunidades β2 e uma subunidade γ2. Nessa isoforma, os dois sítios de ligação do GABA estão localizados entre as subunidades α1 e β2 adjacentes, e a bolsa de ligação para os benzodiazepínicos (o **sítio de BZ** do receptor

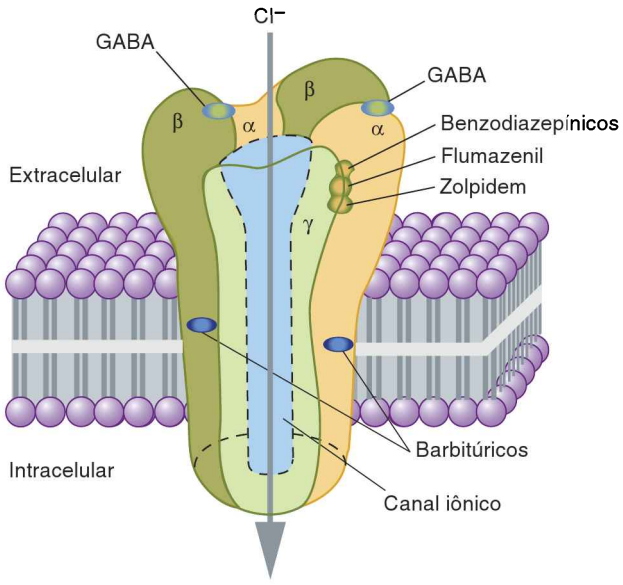


FIGURA 22-6 Modelo do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto. O complexo, que é uma glicoproteína heteroligomérica, consiste em cinco ou mais subunidades que atravessam a membrana. Múltiplas formas das subunidades α, β e γ estão dispostas em diferentes combinações pentaméricas, de modo que os receptores de $GABA_A$ exibem heterogeneidade molecular. O GABA parece interagir em dois sítios entre as subunidades α e β, deflagrando a abertura dos canais de cloreto, com consequente hiperpolarização da membrana. A ligação dos benzodiazepínicos e dos fármacos hipnóticos mais recentes, como o zolpidem, ocorre em um único local, entre as subunidades α e γ, facilitando o processo de abertura dos canais iônicos de cloreto. O antagonista dos benzodiazepínicos, o flumazenil, também liga-se a esse sítio e pode reverter os efeitos hipnóticos do zolpidem. Observar que esses sítios de ligação são distintos daqueles dos barbitúricos. (Ver também texto e Quadro: A Versatilidade do Complexo do Canal de Cloreto-Receptor de GABA.)

de $GABA_A$) situa-se entre uma subunidade α1 e a subunidade γ2. Todavia, os receptores de $GABA_A$ em diferentes áreas do SNC consistem em várias combinações das subunidades essenciais, e os benzodiazepínicos ligam-se a muitos desses receptores, incluindo isoformas que contêm subunidades α2, α3 e α5. Os barbitúricos ligam-se também a múltiplas isoformas do receptor de $GABA_A$, porém em sítios diferentes daqueles com os quais os benzodiazepínicos interagem. Ao contrário dos benzodiazepínicos, o zolpidem, a zaleplona e a eszopiclona ligam-se mais seletivamente, visto que esses fármacos só interagem com isoformas do receptor de $GABA_A$ que contêm subunidades α1. A heterogeneidade dos receptores de $GABA_A$ pode constituir a base molecular para as ações farmacológicas variadas dos benzodiazepínicos e de fármacos relacionados (ver Quadro: Heterogeneidade dos receptores de GABA e Seletividade farmacológica).

Em contraste com o GABA, os benzodiazepínicos e outros sedativo-hipnóticos exibem baixa afinidade pelos receptores de $GABA_B$, que são ativados pelo fármaco espasmolítico, o baclofeno (ver Capítulos 21 e 27).

Heterogeneidade dos receptores de GABA e seletividade farmacológica

Estudos envolvendo cepas de roedores submetidos a engenharia genética ("nocaute") demonstraram que as ações farmacológicas específicas produzidas pelos benzodiazepínicos e por outros fármacos que modulam as ações do GABA são influenciadas pela composição das subunidades organizadas para formar o receptor de $GABA_A$. Os benzodiazepínicos interagem principalmente com os receptores de $GABA_A$ do cérebro, em que as subunidades α (isoformas, 1, 2, 3 e 5) apresentam um resíduo de histidina conservado no domínio N-terminal. Os camundongos nos quais foi introduzida uma mutação puntiforme que converte a histidina em arginina na subunidade α1 exibem resistência aos efeitos tanto sedativos quanto amnésicos dos benzodiazepínicos, enquanto os efeitos ansiolíticos e miorrelaxantes são, em grande parte, preservados. Esses animais também não respondem às ações hipnóticas do zolpidem e da zaleplona, fármacos que se ligam seletivamente a receptores de $GABA_A$ contendo subunidades α1. Por outro lado, os camundongos com mutações seletivas de histidina-arginina nas subunidades α2 ou α3 dos receptores de $GABA_A$ exibem resistência seletiva aos efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos. Com base nesse tipo de estudo, foi sugerido que as subunidades α1 dos receptores de $GABA_A$ medeiam a sedação, a amnésia e os efeitos atáxicos dos benzodiazepínicos, enquanto as subunidades α2 e α3 estão envolvidas nas suas ações ansiolíticas e miorrelaxantes. Outros estudos de mutações levaram à sugestão da participação de um subtipo α5 em pelo menos parte do comprometimento da memória causado pelos benzodiazepínicos. É preciso ressaltar que esses estudos, que envolvem manipulações genéticas do receptor de $GABA_A$, utilizam modelos de roedores para as ações ansiolíticas e amnésicas de fármacos.

B. Neurofarmacologia

O GABA (ácido γ-aminobutírico) é um importante neurotransmissor inibitório do SNC (ver Capítulo 21). Estudos eletrofisiológicos mostraram que os benzodiazepínicos potencializam a inibição GABAérgica em todos os níveis do neuroeixo, incluindo a medula espinal, o hipotálamo, o hipocampo, a substância negra, o córtex cerebelar e o córtex cerebral. Os benzodiazepínicos parecem aumentar a eficiência da inibição sináptica GABAérgica. Eles não substituem o GABA, mas parecem potencializar seus efeitos de modo alostérico, sem ativar diretamente os receptores de $GABA_A$ ou abrir os canais de cloreto associados. O aumento da condutância dos íons cloreto, induzido pela interação dos benzodiazepínicos com o GABA, assume a forma de um aumento da *frequência* de eventos de abertura dos canais.

Os barbitúricos também facilitam as ações do GABA em múltiplos locais do SNC; todavia, diferentemente dos benzodiazepínicos, parecem aumentar a *duração* de abertura dos canais de cloreto regulados pelo GABA. Em altas concentrações, os barbitúricos também podem ser GABAmiméticos, ativando diretamente os canais de cloreto. Esses efeitos envolvem um ou mais sítios de ligação distintos dos sítios de ligação dos benzodiazepínicos. Os barbitúricos são menos seletivos do que os benzodiazepínicos nas suas ações, visto que também deprimem as ações do neurotransmissor excitatório, o ácido glutâmico, por meio de sua ligação ao receptor de AMPA. Os barbitúricos também exercem efeitos sobre as membranas não sinápticas, paralelamente a seus efeitos sobre a neurotransmissão do GABA e do glutamato. Essa multiplicidade de locais de ação dos barbitúricos pode constituir a base de sua capacidade de induzir anestesia cirúrgica completa (ver Capítulo 25) e de seus efeitos depressores centrais mais pronunciados (que resultam em sua baixa margem de segurança), em comparação com os benzodiazepínicos e os hipnóticos mais recentes.

C. Ligantes dos sítios de ligação dos benzodiazepínicos

Os componentes da macromolécula do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto que atuam como sítios de ligação dos benzodiazepínicos exibem heterogeneidade (ver Quadro: A versatilidade do complexo do canal de cloreto-receptor de GABA). Foram relatados três tipos de interações ligante-receptor de benzodiazepínicos. (1) Os **agonistas** facilitam as ações do GABA, e isso ocorre em múltiplos sítios de ligação de BZ no caso dos benzodiazepínicos. Conforme assinalado anteriormente, os não benzodiazepínicos zolpidem, zaleplona e eszopiclona são agonistas seletivos nos sítios de BZ que contêm uma subunidade α1. Foram propostos ligantes agonistas endógenos para os sítios de ligação de BZ, visto que foram isoladas substâncias químicas semelhantes aos benzodiazepínicos do tecido cerebral de animais que nunca foram expostos a esses fármacos. Moléculas não benzodiazepínicas que possuem afinidade pelos sítios de BZ no receptor de $GABA_A$ também foram detectadas no cérebro humano. (2) Os **antagonistas** são exemplificados pelo derivado benzodiazepínico sintético, o **flumazenil**, que bloqueia as ações dos benzodiazepínicos, da eszopiclona, da zaleplona e do zolpidem, mas não antagoniza as ações dos barbitúricos, do meprobamato ou do etanol. Certos neuropeptídeos endógenos também são capazes de bloquear a interação dos benzodiazepínicos com os sítios de ligação de BZ. (3) Os **agonistas inversos** atuam como moduladores alostéricos negativos da função do receptor de GABA (ver Capítulo 1). Sua interação com sítios de BZ no receptor de $GABA_A$ pode

A versatilidade do complexo do canal de cloreto-receptor de GABA

O complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal de cloreto constitui um dos mecanismos responsivos a fármacos de maior versatilidade do corpo. Além dos benzodiazepínicos, dos barbitúricos e dos hipnóticos mais recentes (p. ex., zolpidem), muitos outros fármacos com efeitos sobre o SNC podem modificar a função desse importante receptor ionotrópico, incluindo o álcool e certos anestésicos intravenosos (etomidato, propofol), além do tiopental. Por exemplo, o etomidato e o propofol (ver Capítulo 25) parecem atuar seletivamente nos receptores de $GABA_A$ que contêm subunidades β2 e β3, estas últimas tendo sido sugeridas como as mais importantes em relação às ações hipnóticas e miorrelaxantes desses agentes anestésicos. Acredita-se que a alfaxalona, um esteroide anestésico, interaja com os receptores de $GABA_A$, e esses receptores também podem constituir alvos para algumas das ações dos anestésicos voláteis (p. ex., halotano). Em sua maioria, esses fármacos facilitam ou simulam a ação do GABA. Entretanto, não foi constatado que todos esses fármacos atuam exclusivamente por esse mecanismo. Outros fármacos usados no tratamento de distúrbios convulsivos influenciam indiretamente a atividade do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal de cloreto pela inibição do metabolismo do GABA (p. ex., vigabatrina) ou recaptação do transmissor (p. ex., tiagabina). Os agentes excitatórios do SNC que atuam sobre o canal de cloreto incluem a picrotoxina e a bicuculina. Esses agentes convulsivantes bloqueiam diretamente o canal (picrotoxina) ou interferem na ligação do GABA (bicuculina).

produzir ansiedade e convulsões, uma ação que foi demonstrada para vários compostos, particularmente as β-carbolinas, como o *n*-butil-β-carbolina-3-carboxilato (β-CCB). Além de suas ações diretas, essas moléculas podem bloquear a ligação e os efeitos dos benzodiazepínicos.

A importância fisiológica dos moduladores endógenos das funções do GABA no SNC ainda não foi esclarecida. Até o momento, não foi estabelecido que os supostos ligantes endógenos dos sítios de ligação de BZ desempenham algum papel no controle dos estados de ansiedade, padrões de sono ou qualquer outra expressão comportamental característica da função do SNC.

D. Efeitos em nível orgânico

1. Sedação — Os benzodiazepínicos, os barbitúricos e a maioria dos fármacos sedativo-hipnóticos mais antigos exercem efeitos calmantes, com redução concomitante da ansiedade em doses relativamente baixas. Todavia, na maioria dos casos, as ações ansiolíticas dos sedativo-hipnóticos são acompanhadas de alguns efeitos depressores sobre as funções psicomotoras e cognitivas. Em modelos de animais de laboratório, os benzodiazepínicos e os fármacos sedativo-hipnóticos mais antigos são capazes de desinibir o comportamento suprimido por punição. Essa desinibição tem sido considerada equivalente aos efeitos ansiolíticos dos sedativo-hipnóticos e não constitui uma característica de todos os fármacos que exercem efeitos sedativos, como os antidepressivos tricíclicos e os anti-histamínicos. Entretanto, a desinibição do comportamento previamente suprimido pode estar mais relacionada com os efeitos de desinibição comportamental dos sedativo-hipnóticos, incluindo euforia, comprometimento do discernimento e perda do autocontrole, que podem ocorrer com doses na faixa daquelas usadas para o tratamento da ansiedade. Os benzodiazepínicos também exercem efeitos amnésicos anterógrados dependentes da dose (incapacidade de lembrar eventos que ocorrem durante a duração de ação do fármaco).

2. Hipnose — Por definição, todos os sedativo-hipnóticos induzem o sono quando administrados em doses altas o suficiente. Os efeitos dos sedativo-hipnóticos sobre os estágios do sono dependem de diversos fatores, incluindo o fármaco específico, a dose e a frequência de sua administração. Os efeitos gerais dos benzodiazepínicos e dos sedativo-hipnóticos mais antigos sobre os padrões do sono normal são os seguintes: (1) a latência até o início do sono é reduzida (tempo até adormecer); (2) a duração do estágio 2 do sono NREM (movimento ocular não rápido, de *nonrapid eye movement*) aumenta; (3) a duração do sono REM (movimento ocular rápido, de *rapid eye movement*) diminui; e (4) a duração do estágio 4 do sono NREM de ondas lentas é reduzida. Todos os hipnóticos mais recentes diminuem a latência até o sono persistente. O zolpidem diminui o sono REM, porém exerce efeito mínimo sobre o sono de ondas lentas. A zaleplona diminui a latência até o início do sono, com pouco efeito sobre a duração total do sono, o sono NREM ou o sono REM. A eszopiclona aumenta o tempo total de sono, principalmente por meio de aumento do estágio 2 do sono NREM, e, em doses baixas, tem pouco efeito sobre os padrões do sono. Na dose mais alta recomendada, a eszopiclona diminui o sono REM.

O início mais rápido do sono e o prolongamento do estágio 2 representam, presumivelmente, efeitos úteis do ponto de vista clínico. Entretanto, o significado dos efeitos dos fármacos sedativo-hipnóticos sobre o sono REM e o sono de ondas lentas ainda não foi esclarecido. A interrupção deliberada do sono REM provoca ansiedade e irritabilidade, seguidas de aumento de rebote do sono REM no final do experimento. Pode-se detectar um padrão semelhante de "rebote do sono REM" após a interrupção abrupta do tratamento com sedativo-hipnóticos mais antigos, particularmente quando são fármacos com curta duração de ação (p. ex., triazolam) em altas doses. Quanto ao zolpidem e aos outros hipnóticos mais recentes, existem poucas evidências de rebote do sono REM quando são interrompidos após o uso das doses recomendadas. Todavia, ocorre insônia de rebote com o zolpidem e a zaleplona se esses fármacos forem administrados em doses mais altas. Apesar de possíveis reduções do sono de ondas lentas, não há qualquer relato de distúrbio na secreção dos hormônios hipofisários ou suprarrenais quando barbitúricos ou benzodiazepínicos são usados como hipnóticos. A administração de sedativo-hipnóticos por mais de 1 a 2 semanas resulta em alguma tolerância a seus efeitos sobre os padrões de sono.

3. Anestesia — Conforme ilustrado na Figura 22-1, alguns sedativo-hipnóticos, quando administrados em altas doses, deprimem o SNC até o ponto conhecido como estágio III de anestesia geral (ver Capítulo 25). Entretanto, a conveniência de determinado fármaco como adjuvante da anestesia depende principalmente das propriedades físico-químicas que

determinam a velocidade de seu início e a duração dos efeitos. Entre os barbitúricos, o tiopental e o metoexital são muito lipossolúveis, penetrando rapidamente no tecido cerebral após administração intravenosa, uma característica que favorece seu uso para indução da anestesia. A rápida redistribuição tecidual (mas não a rápida eliminação) responde pela curta duração de ação desses fármacos, o que constitui uma característica útil na recuperação da anestesia.

Os benzodiazepínicos — incluindo o diazepam, o lorazepam e o midazolam — são usados por via intravenosa na anestesia (ver Capítulo 25), frequentemente em associação com outros agentes. Não é surpreendente verificar que os benzodiazepínicos, quando administrados em altas doses como adjuvantes de anestésicos gerais, podem contribuir para uma depressão respiratória pós-anestésica persistente. É provável que isso esteja relacionado com suas meias-vidas relativamente longas e com a formação de metabólitos ativos. Entretanto, se necessário, essas ações depressoras dos benzodiazepínicos costumam ser reversíveis com flumazenil.

4. Efeitos anticonvulsivantes — Muitos sedativo-hipnóticos são capazes de inibir o desenvolvimento e a propagação da atividade elétrica epileptiforme no SNC. Existe alguma seletividade, visto que alguns membros do grupo podem exercer efeitos anticonvulsivantes, sem causar depressão acentuada do SNC (embora possa haver comprometimento da função psicomotora). Vários benzodiazepínicos — incluindo o clonazepam, o nitrazepam, o lorazepam e o diazepam — são seletivos o suficiente para serem clinicamente úteis no tratamento das convulsões (ver Capítulo 24). Entre os barbitúricos, o fenobarbital e o metarbital (convertido em fenobarbital no corpo) mostram-se efetivos no tratamento das crises tônico-clônicas generalizadas, embora não sejam os fármacos de primeira escolha. O zolpidem, a zaleplona e a eszopiclona carecem de atividade anticonvulsivante, presumivelmente devido à sua ligação mais seletiva a isoformas do receptor de $GABA_A$, em comparação com os benzodiazepínicos.

5. Relaxamento muscular — Alguns sedativo-hipnóticos, em particular membros dos grupos dos carbamatos (p. ex., meprobamato) e dos benzodiazepínicos, exercem efeitos inibitórios sobre os reflexos polissinápticos e sobre a transmissão internuncial e, em altas doses, também podem deprimir a transmissão na junção neuromuscular esquelética. Em animais, é possível demonstrar facilmente ações um tanto seletivas desse tipo, que produzem relaxamento muscular, levando a sustentar sua utilidade no relaxamento do músculo voluntário contraído no espasmo muscular (ver "Farmacologia Clínica"). O relaxamento muscular não constitui uma ação característica do zolpidem, da zaleplona e da eszopiclona.

6. Efeitos sobre a respiração e a função cardiovascular — Em doses hipnóticas administradas a pacientes sadios, os efeitos dos sedativo-hipnóticos sobre a respiração são comparáveis às alterações observadas durante o sono natural. Entretanto, mesmo em doses terapêuticas, os sedativo-hipnóticos podem produzir depressão respiratória significativa em pacientes com doença pulmonar. Os efeitos sobre a respiração estão relacionados com a dose, e a depressão do centro respiratório medular constitui a causa habitual de morte por superdosagem de sedativo-hipnóticos.

Em doses que produzem hipnose, não se observa qualquer efeito significativo sobre o sistema cardiovascular de pacientes saudáveis. Entretanto, nos estados de hipovolemia, na insuficiência cardíaca e em outras doenças que comprometem a função cardiovascular, os agentes sedativo-hipnóticos, quando administrados em doses normais, podem causar depressão cardiovascular, provavelmente em consequência de suas ações sobre os centros vasomotores medulares. Em doses tóxicas, tanto a contratilidade do miocárdio quanto o tônus vascular podem ser deprimidos por efeitos centrais e periféricos, resultando em colapso circulatório. Os efeitos respiratórios e cardiovasculares são mais pronunciados quando os sedativo-hipnóticos são administrados por via intravenosa.

Tolerância e dependência

A tolerância — isto é, diminuição da responsividade a determinado fármaco após exposição repetida — constitui uma característica comum do uso dos sedativo-hipnóticos, podendo levar à necessidade de aumentar a dose requerida para manter uma melhora sintomática ou para promover o sono. É importante reconhecer a ocorrência de tolerância cruzada parcial entre os sedativo-hipnóticos descritos aqui e também com o etanol (ver Capítulo 23) — uma característica que possui certa importância clínica, conforme explicado adiante. Os mecanismos responsáveis pela tolerância aos sedativo-hipnóticos ainda não foram bem elucidados. O aumento no metabolismo do fármaco (tolerância metabólica) pode ser parcialmente responsável no caso da administração crônica de barbitúricos, porém as alterações na responsividade do SNC (tolerância farmacodinâmica) são mais importantes para a maioria dos sedativo-hipnóticos. No caso dos benzodiazepínicos, o desenvolvimento de tolerância em animais tem sido associado a uma infrarregulação dos receptores de benzodiazepínicos no cérebro. Há relato de ocorrência de tolerância com o uso extenso do zolpidem. Foi constatada uma tolerância mínima com o uso de zaleplona por um período de cinco semanas e de eszopiclona durante um período de seis meses.

As propriedades desejáveis percebidas de alívio da ansiedade, euforia, desinibição e promoção do sono levaram ao uso compulsivo e incorreto de praticamente todos os agentes sedativo-hipnóticos. (Ver Capítulo 32 para uma discussão detalhada.) Por essa razão, esses fármacos são, em sua maioria, classificados como de Categoria III ou IV para fins de prescrição nos Estados Unidos. As consequências do uso abusivo desses agentes podem ser definidas em termos tanto psicológicos quanto fisiológicos. O componente psicológico pode, no início, equivaler a padrões simples de comportamento neurótico, difíceis de diferenciar daqueles observados no consumidor inveterado de café ou no fumante inveterado. Quando o padrão de uso dos sedativo-hipnóticos torna-se compulsivo (adicção, ver Capítulo 32), surgem complicações mais graves, incluindo dependência e tolerância.

A dependência pode ser descrita como uma alteração do estado fisiológico, que exige a administração contínua do fármaco para impedir o aparecimento de uma síndrome de abstinência. No caso dos sedativo-hipnóticos, essa síndrome caracteriza-se por estados de ansiedade aumentada, insônia e excitabilidade do SNC, que podem progredir para convulsões. Os sedativo-hipnóticos — incluindo os benzodiazepínicos — são, em sua maioria, capazes de produzir dependência quando usados por longo período. Entretanto, a gravidade dos sintomas de abstinência

difere entre os fármacos e também depende da magnitude da dose administrada imediatamente antes da interrupção do uso. Quando são usadas doses mais altas de sedativo-hipnóticos, a interrupção abrupta do fármaco resulta em sinais mais graves de abstinência. As diferenças na gravidade dos sintomas de abstinência de sedativo-hipnóticos específicos estão relacionadas, em parte, com a sua meia-vida, visto que os fármacos com meias-vidas longas são eliminados de modo lento o suficiente para produzir abstinência gradual, com poucos sintomas físicos. O uso de fármacos com meias-vidas muito curtas para efeitos hipnóticos pode levar a sinais de abstinência, mesmo entre as doses. Por exemplo, foi relatado que o triazolam, um benzodiazepínico com meia-vida de cerca de quatro horas, causa ansiedade diurna quando utilizado no tratamento de transtornos do sono. A interrupção abrupta do zolpidem, da zaleplona ou da eszopiclona também pode resultar em sintomas de abstinência, contudo geralmente de menor intensidade do que aqueles observados com os benzodiazepínicos.

ANTAGONISTAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS: FLUMAZENIL

O flumazenil é um dos vários derivados 1,4-benzodiazepínicos com alta afinidade pelo sítio de ligação de benzodiazepínicos do receptor de $GABA_A$, que atuam como antagonistas competitivos. O flumazenil bloqueia muitas das ações dos benzodiazepínicos, do zolpidem, da zaleplona e da eszopiclona, mas não antagoniza os efeitos de outros sedativo-hipnóticos, do etanol, dos opioides ou dos anestésicos gerais sobre o SNC. O flumazenil foi aprovado para uso na reversão dos efeitos depressores da superdosagem de benzodiazepínicos sobre o SNC, bem como para acelerar a recuperação após o uso desses fármacos em procedimentos anestésicos e diagnósticos. Apesar de o flumazenil reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, o antagonismo da depressão respiratória induzida pelos benzodiazepínicos é menos previsível. Quando administrado por via intravenosa, o flumazenil atua rapidamente, porém apresenta meia-vida curta (0,7 a 1,3 horas), devido à sua rápida depuração hepática. Como todos os benzodiazepínicos têm uma duração de ação mais longa que a do flumazenil, é comum haver recidiva da sedação, exigindo a administração repetida do antagonista.

Os efeitos colaterais do flumazenil incluem agitação, confusão, tontura e náuseas. O flumazenil pode causar uma grave síndrome de abstinência precipitada em pacientes que desenvolveram dependência de benzodiazepínicos. Em pacientes que tomaram benzodiazepínicos com antidepressivos tricíclicos, podem ocorrer convulsões e arritmias cardíacas após a administração de flumazenil.

TABELA 22-2 Usos clínicos dos sedativo-hipnóticos

Para alívio da ansiedade
Para tratamento da insônia
Para sedação e amnésia antes e no decorrer de procedimentos médicos e cirúrgicos
Para o tratamento da epilepsia e dos estados convulsivos
Como componente da anestesia balanceada (administração intravenosa)
Para o controle dos estados de abstinência de etanol e outros sedativo-hipnóticos
Para relaxamento muscular em distúrbios neuromusculares específicos Como auxiliares diagnósticos ou para tratamento em psiquiatria

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS

TRATAMENTO DOS ESTADOS DE ANSIEDADE

As respostas psicológicas, comportamentais e fisiológicas que caracterizam a ansiedade podem assumir muitas formas. Geralmente, a percepção psíquica da ansiedade é acompanhada de aumento da vigilância, tensão motora e hiperatividade autônoma. Com frequência, a ansiedade é secundária a estados mórbidos orgânicos — infarto agudo do miocárdio, angina de peito, úlceras gastrintestinais, etc. —, os quais exigem, eles próprios, terapia específica. Outra classe de estados de ansiedade secundários (ansiedade situacional) decorre de circunstâncias que provavelmente sejam enfrentadas apenas uma ou algumas vezes, incluindo expectativa de procedimentos médicos ou dentários assustadores, doença familiar ou outro evento estressante. Embora a ansiedade situacional tenda a ser autolimitada, o uso de sedativo-hipnóticos a curto prazo pode ser apropriado para o tratamento dessa forma de ansiedade e de alguns estados de ansiedade associados a doenças. De modo semelhante, o uso de um sedativo-hipnótico como pré-medicação antes de uma cirurgia ou de algum procedimento médico desagradável é racional e apropriado (Tabela 22-2).

A ansiedade excessiva ou irracional sobre circunstâncias da vida (transtorno de ansiedade generalizada, TAG), os transtornos do pânico e a agorafobia também são acessíveis à terapia farmacológica, algumas vezes em associação com psicoterapia. Os benzodiazepínicos continuam sendo usados no tratamento dos estados de ansiedade aguda e para o rápido controle dos ataques de pânico. São também usados, embora muito menos frequentemente do que no passado, no tratamento de longo prazo do TAG e da síndrome do pânico. Os sintomas de ansiedade podem ser aliviados por vários benzodiazepínicos, porém nem sempre é fácil demonstrar a superioridade de um fármaco em relação a outro. O alprazolam tem sido usado no tratamento da síndrome do pânico e da agorafobia e parece ser mais seletivo nessas afecções do que outros benzodiazepínicos. A escolha de benzodiazepínicos para o tratamento da ansiedade baseia-se em vários princípios farmacológicos bem definidos: (1) rápido início de ação; (2) índice terapêutico relativamente alto (ver fármaco B na Figura 22-1), além da disponibilidade do flumazenil para o tratamento da superdosagem; (3) baixo risco de interações medicamentosas com base na indução das enzimas hepáticas; e (4) efeitos mínimos sobre as funções cardiovasculares ou autônomas.

As desvantagens dos benzodiazepínicos incluem risco de dependência, depressão das funções do SNC e efeitos amnésicos. Além disso, os benzodiazepínicos exercem depressão aditiva do SNC quando administrados com outras substâncias, incluindo o etanol. O paciente deve ser avisado quanto a essa possibilidade, a fim de evitar o comprometimento no desempenho de qualquer tarefa que exija atividade mental e coordenação motora. No tratamento dos transtornos de ansiedade generalizada

e de certas fobias, os antidepressivos mais recentes, incluindo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), atualmente são considerados por muitas autoridades como os fármacos de primeira escolha (ver Capítulo 30). Entretanto, esses agentes apresentam início de ação lento e, portanto, eficácia limitada nos estados de ansiedade aguda.

Os sedativo-hipnóticos devem ser usados com cautela, de modo a minimizar os efeitos colaterais. Deve-se prescrever uma dose que não comprometa a atividade mental ou as funções motoras durante as horas de vigília. Alguns pacientes podem tolerar melhor o fármaco se a maior parte da dose diária for administrada ao deitar, com o uso de doses menores durante o dia. As prescrições devem ser feitas por curtos períodos, visto que existe pouca justificativa para um tratamento a longo prazo (definido como o uso de doses terapêuticas durante dois meses ou mais). O médico deve empenhar-se em avaliar a eficácia da terapia com base nas respostas subjetivas do paciente. É preciso evitar as associações de agentes ansiolíticos, e os indivíduos em uso de sedativos devem ser advertidos quanto ao consumo de álcool e ao uso concomitante de medicamentos de venda livre contendo antihistamínicos ou fármacos anticolinérgicos (ver Capítulo 63).

TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DO SONO

Os transtornos do sono são comuns e, com frequência, resultam de tratamento inadequado de condições clínicas subjacentes ou de doença psiquiátrica. A insônia primária verdadeira é rara. As terapias não farmacológicas úteis para problemas do sono incluem dieta e exercícios físicos apropriados, evitar estimulantes antes de deitar, assegurar um ambiente confortável para dormir e recolher-se na mesma hora todas as noites. Todavia, em alguns casos, o paciente irá necessitar de um sedativo-hipnótico por um período limitado. Convém assinalar que a interrupção abrupta de muitos fármacos dessa classe pode resultar em insônia de rebote.

Os benzodiazepínicos podem causar uma diminuição dependente da dose do sono REM e do sono de ondas lentas, embora em menor grau do que os barbitúricos. Os hipnóticos mais recentes, zolpidem, zaleplona e eszopiclona, têm menos tendência do que os benzodiazepínicos a modificar os padrões do sono. Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto clínico desses efeitos, de modo que as afirmativas quanto à indicação de determinado fármaco com base nos seus efeitos sobre a arquitetura do sono são mais teóricas do que práticas. Os critérios clínicos de eficácia no alívio de determinado problema do sono são mais úteis. O fármaco selecionado deve proporcionar um sono de início bastante rápido (diminuição da latência até o sono) e de duração suficiente, com efeitos de "ressaca" mínimos, como sonolência, disforia e depressão mental ou motora no dia seguinte. Os fármacos mais antigos, como o hidrato de cloral, o secobarbital e o pentobarbital, continuam sendo utilizados em certas ocasiões, porém o zolpidem, a zaleplona, a eszopiclona ou os benzodiazepínicos geralmente são preferidos. A sedação diurna é mais comum com os benzodiazepínicos que apresentam taxas lentas de eliminação (p. ex., lorazepam) e com aqueles que sofrem biotransformação em metabólitos ativos (p. ex., flurazepam, quazepam). Se os benzodiazepínicos forem usados à noite, pode ocorrer tolerância, podendo levar a aumentos da dose pelo paciente para produzir o efeito desejado. Ocorre certo grau de amnésia anterógrada com todos os benzodiazepínicos usados como hipnóticos.

A eszopiclona, a zaleplona e o zolpidem possuem eficácia semelhante à dos benzodiazepínicos hipnóticos no tratamento dos transtornos do sono. As características clínicas favoráveis do zolpidem e dos outros hipnóticos mais recentes incluem rápido início da atividade e depressão psicomotora modesta no dia seguinte, com poucos efeitos amnésicos. O zolpidem, um dos fármacos hipnóticos prescritos com mais frequência nos Estados Unidos, está disponível em uma formulação de liberação bifásica, que proporciona níveis duradouros do fármaco para manutenção do sono. A zaleplona atua rapidamente e, em virtude de sua meia-vida curta, é útil no tratamento de pacientes que acordam cedo no ciclo do sono. Nas doses recomendadas, a zaleplona e a eszopiclona (apesar de sua meia-vida relativamente longa) parecem causar menos amnésia ou sonolência no dia seguinte do que o zolpidem ou os benzodiazepínicos. A Tabela 22-3 fornece uma relação dos fármacos dessa classe comumente usados para sedação e hipnose, com as doses recomendadas.

TABELA 22-3 Dosagens de fármacos comumente usados para sedação e hipnose

Sedação		Hipnose	
Fármaco	**Dosagem**	**Fármaco**	**Dosagem (ao deitar)**
Alprazolam	0,25-0,5 mg 2-3 vezes/dia	Hidrato de cloral	500-1.000 mg
Buspirona	5-10 mg 2-3 vezes/dia	Estazolam	0,5-2 mg
Clordiazepóxido	10-20 mg 2-3 vezes/dia	Eszopiclona	1-3 mg
Clorazepato	5-7,5 mg 2 vezes/dia	Lorazepam	2-4 mg
Diazepam	5 mg 2 vezes/dia	Quazepam	7,5-15 mg
Halazepam	20-40 mg 3-4 vezes/dia	Secobarbital	100-200 mg
Lorazepam	1-2 mg 1-2 vezes/dia	Temazepam	7,5-30 mg
Oxazepam	15-30 mg 3-4 vezes/dia	Triazolam	0,125-0,5 mg
Fenobarbital	15-30 mg 2-3 vezes/dia	Zaleplona	5-20 mg
		Zolpidem	5-10 mg

Nota: A insônia que não apresenta remissão depois de 7 a 10 dias de tratamento pode indicar a presença de doença clínica ou psiquiátrica primária que precisa ser avaliada. O uso prolongado de hipnóticos constitui uma prática médica irracional e perigosa.

OUTROS USOS TERAPÊUTICOS

A Tabela 22-2 fornece um resumo de vários outros usos clínicos importantes de fármacos pertencentes à classe dos sedativo-hipnóticos. Os fármacos empregados no tratamento dos distúrbios convulsivos e como agentes intravenosos na anestesia são discutidos nos Capítulos 24 e 25.

Para obter efeitos sedativos e possíveis efeitos amnésicos durante procedimentos clínicos ou cirúrgicos, como endoscopia e broncoscopia — bem como para pré-medicação antes da anestesia —, preferem-se as formulações orais de fármacos de ação mais curta.

Os fármacos de ação longa, como o clordiazepóxido, o diazepam e, em menor grau, o fenobarbital, são administrados em doses progressivamente decrescentes a pacientes durante a abstinência da dependência fisiológica de etanol ou de outros sedativo-hipnóticos. O lorazepam por via parenteral é usado para suprimir os sintomas do *delirium tremens*.

O meprobamato e os benzodiazepínicos vêm sendo usados com frequência como relaxantes musculares centrais, embora não haja evidências de sua eficácia geral sem sedação concomitante. Uma possível exceção é o diazepam, que exerce efeitos relaxantes úteis na espasticidade do músculo esquelético de origem central (ver Capítulo 27).

Os usos psiquiátricos dos benzodiazepínicos, além do tratamento dos estados de ansiedade, incluem o tratamento inicial da mania e o controle dos estados de hiperexcitabilidade induzidos por substâncias (p. ex., intoxicação pela fenciclidina). Os sedativo-hipnóticos também são usados em certas ocasiões como auxiliares diagnósticos em neurologia e psiquiatria.

TOXICOLOGIA CLÍNICA DOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS

Ações tóxicas diretas

Muitos dos efeitos colaterais comuns dos sedativo-hipnóticos resultam da depressão do SNC relacionada com a dose. A administração de doses relativamente baixas pode produzir sonolência, comprometimento do discernimento e diminuição das habilidades motoras, algumas vezes com impacto significativo sobre a capacidade de dirigir veículos, o desempenho no trabalho e as relações pessoais. Dormir ao volante e outros comportamentos de sonambulismo sem memória do evento ocorreram com o uso de sedativo-hipnóticos nos transtornos do sono, o que levou a FDA, em 2007, a divulgar alertas sobre esse risco potencial. Os benzodiazepínicos podem causar amnésia anterógrada significativa relacionada com a dose, podendo também comprometer de modo significativo a capacidade de aprender novas informações, particularmente as que envolvem processos cognitivos que exigem esforço, enquanto preservam a lembrança da informação previamente aprendida. Esse efeito é usado para procedimentos clínicos desconfortáveis, como a endoscopia, visto que o paciente é capaz de cooperar durante o procedimento, porém com amnésia quanto ao evento posteriormente. O uso criminoso de benzodiazepínicos em casos de estupro baseia-se nos seus efeitos amnésicos dependentes da dose. Os efeitos de ressaca não são incomuns após o uso de agentes hipnóticos com meia-vida de eliminação longa. Como os pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos dos sedativo-hipnóticos, a administração de doses aproximadamente iguais à metade daquelas usadas em adultos mais jovens é mais segura e, em geral, igualmente efetiva. *A causa reversível mais comum de estados confusionais nos indivíduos idosos consiste no uso excessivo de sedativo-hipnóticos.* Em doses mais altas, a toxicidade pode manifestar-se na forma de letargia ou de estado de exaustão ou, alternativamente, como sintomas equivalentes aos da intoxicação por etanol. O médico deve estar ciente da variabilidade entre pacientes em termos das doses que provocam efeitos colaterais. O aumento da sensibilidade aos fármacos sedativo-hipnóticos é mais comum em pacientes com doença cardiovascular, doença respiratória ou comprometimento hepático, bem como em pacientes idosos. Os sedativo-hipnóticos podem exacerbar os problemas respiratórios de pacientes com doença pulmonar crônica e daqueles com apneia do sono sintomática.

Os sedativo-hipnóticos são os fármacos envolvidos com mais frequência em superdosagens deliberadas, em parte devido à sua disponibilidade geral como agentes farmacológicos comumente prescritos. Os benzodiazepínicos são considerados fármacos mais seguros nesse aspecto, visto que apresentam curvas de dose-resposta menos inclinadas. Os estudos epidemiológicos sobre a incidência de mortes relacionadas com fármacos sustentam essa suposição geral — por exemplo, 0,3 morte por milhão de comprimidos de diazepam prescrito *versus* 11,6 mortes por milhão de cápsulas de secobarbital em um estudo. O alprazolam é significativamente mais tóxico em superdosagem do que outros benzodiazepínicos. Naturalmente, muitos outros fatores, além do sedativo-hipnótico específico, poderiam influenciar esses dados — em especial a presença de outros depressores do SNC, incluindo o etanol. Com efeito, a maioria dos casos graves de superdosagem de fármacos, seja intencional ou acidental, envolve uma polifarmácia; quando são utilizadas associações de fármacos, a segurança prática dos benzodiazepínicos pode ser menor do que aquela indicada pelos dados anteriores.

A dose letal de qualquer sedativo-hipnótico varia de acordo com o paciente e as circunstâncias (ver Capítulo 58). Se a descoberta da ingestão for feita precocemente, e se for instituído um esquema de tratamento conservador, o desfecho raramente é fatal, mesmo após a ingestão de doses muito altas. Por outro lado, para a maioria dos sedativo-hipnóticos — com a exceção dos benzodiazepínicos e, possivelmente, dos agentes hipnóticos mais recentes que apresentam um mecanismo de ação semelhante —, uma dose de apenas dez vezes a dose hipnótica pode ser fatal se o paciente não for descoberto ou se não procurar ajuda a tempo. Em caso de toxicidade grave, a depressão respiratória em decorrência das ações centrais do fármaco pode ser complicada pela aspiração do conteúdo gástrico no paciente não atendido — uma ocorrência ainda mais provável na presença de etanol. A depressão cardiovascular causa mais complicação à reanimação bem-sucedida. Nesses pacientes, o tratamento consiste em assegurar uma via respiratória desobstruída, com ventilação mecânica, se necessário, e manutenção do volume plasmático, do débito renal e da função cardíaca. Algumas vezes, indica-se o uso de um fármaco inotrópico positivo, como a dopamina, que preserva o fluxo sanguíneo renal. Pode-se recorrer à hemodiálise ou à hemoperfusão para acelerar a eliminação de alguns desses fármacos.

O flumazenil reverte as ações sedativas dos benzodiazepínicos, bem como as da eszopiclona, da zaleplona e do zolpidem, embora a experiência com o seu uso na superdosagem dos hipnóticos mais novos seja limitada. Entretanto, sua duração de ação é curta, seu antagonismo da depressão respiratória é imprevisível,

e existe um risco de precipitar sintomas de abstinência em usuários crônicos de benzodiazepínicos (ver adiante). Por conseguinte, o uso do flumazenil na superdosagem de benzodiazepínicos *precisa* ser acompanhado de monitoração adequada e suporte da função respiratória. O uso clínico extenso do triazolam levou a relatos de efeitos graves sobre o SNC, incluindo desinibição comportamental, delírio, agressão e violência. Embora possa ocorrer desinibição comportamental com qualquer agente sedativo-hipnótico, isso não parece ser mais prevalente com o triazolam do que com outros benzodiazepínicos. As reações de desinibição durante o tratamento com benzodiazepínicos estão mais claramente associadas ao uso de doses muito altas e ao nível de hostilidade do paciente antes do tratamento.

Os efeitos colaterais dos sedativo-hipnóticos que não podem ser atribuídos às suas ações sobre o SNC raramente ocorrem. Apenas em certas ocasiões são observadas reações de hipersensibilidade, incluindo exantemas cutâneos, com a maioria dos fármacos dessa classe. Os relatos de teratogenicidade que resulta em deformação fetal após o uso de certos benzodiazepínicos levaram a FDA a incluir determinados benzodiazepínicos nas categorias D ou X de risco para gravidez. Os barbitúricos estão incluídos, em sua maioria, na categoria D para gravidez. A eszopiclona, a ramelteona, a zaleplona e o zolpidem pertencem à categoria C, enquanto a buspirona pertence à categoria B. Por aumentarem a síntese de porfirinas, os barbitúricos estão *absolutamente contraindicados* para pacientes com história de porfiria intermitente aguda, porfiria variegada, coproporfiria hereditária ou porfiria sintomática.

Alterações na resposta farmacológica

Dependendo da dosagem e da duração do uso, ocorre tolerância em graus variáveis a muitos dos efeitos farmacológicos dos sedativo-hipnóticos. Todavia, não se deve supor que o grau de tolerância obtido seja idêntico para todos os efeitos farmacológicos. Há evidências de que a faixa de doses letais não é significativamente alterada pelo uso prolongado de sedativo-hipnóticos. A tolerância cruzada entre os diferentes sedativo-hipnóticos, incluindo o etanol, pode levar a uma resposta terapêutica insatisfatória quando são administradas doses-padrão a um paciente com história recente de uso excessivo desses fármacos. Todavia, tem havido poucos relatos de desenvolvimento de tolerância quando a eszopiclona, o zolpidem ou a zaleplona são usados durante menos de quatro semanas.

Com o uso crônico de sedativo-hipnóticos, particularmente se as doses forem aumentadas, pode surgir um estado de dependência. Esse estado pode evoluir até um grau não observado com qualquer outro grupo de fármacos, *incluindo os opioides*. A abstinência de um sedativo-hipnótico pode ter manifestações graves e potencialmente fatais. Os sintomas de abstinência variam desde inquietação, ansiedade, fraqueza e hipotensão ortostática até reflexos hiperativos e convulsões generalizadas. Em geral, esses sintomas são mais graves após a interrupção de sedativo-hipnóticos com meias-vidas mais curtas. Entretanto, a eszopiclona, o zolpidem e a zaleplona parecem constituir exceções, visto que os sintomas de abstinência são mínimos após a interrupção abrupta desses fármacos mais novos de ação curta. Os sintomas são menos pronunciados com fármacos de ação mais longa, os quais podem, em parte, efetuar sua própria abstinência gradual em virtude de sua eliminação lenta. A dependência cruzada, definida como a capacidade de um fármaco de suprimir os sintomas de abstinência produzidos pela interrupção de outro fármaco, é muito acentuada entre os sedativo-hipnóticos. Isso constitui a base racional para esquemas terapêuticos utilizados no tratamento dos estados de abstinência: podem ser usados fármacos de ação mais longa, como o clordiazepóxido, o diazepam e o fenobarbital, para o alívio dos sintomas de abstinência de fármacos de ação mais curta, incluindo o etanol.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas mais comuns que envolvem os sedativo-hipnóticos consistem em interações com outros agentes depressores do SNC, resultando em efeitos aditivos. Essas interações têm alguma utilidade terapêutica quando esses fármacos são usados como adjuvantes na prática anestésica. Todavia, se não forem previstas, podem resultar em sérias consequências, incluindo aumento da depressão com o uso concomitante de muitos outros fármacos. É possível prever os efeitos aditivos com o uso concomitante de bebidas alcoólicas, analgésicos opioides, anticonvulsivantes e fenotiazinas. Menos evidente, porém igualmente importante, é o aumento da depressão do SNC observado com o uso de uma variedade de anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos e fármacos antidepressivos da classe dos tricíclicos.

Interações que envolvem alterações na atividade dos sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo de fármacos têm sido discutidas (ver também Capítulos 4 e 66).

RESUMO Sedativo-hipnóticos

Subclasse e exemplos	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Alprazolam • Clordiazepóxido • Clorazepato • Clonazepam • Diazepam • Estazolam • Flurazepam • Lorazepam • Midazolam • Oxazepam • Quazepam • Temazepam • Triazolam	Ligam-se a subunidades específicas do receptor de $GABA_A$ em sinapses neuronais do sistema nervoso central (SNC), facilitando a frequência de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA — aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade • amnésia • hipnose • anestesia • coma e depressão respiratória	Estados de ansiedade aguda • ataques de pânico • transtorno de ansiedade generalizada • insônia e outros transtornos do sono • relaxamento do músculo esquelético • anestesia (como adjuvantes) • distúrbios convulsivos	Meias-vidas de 2 a 40 horas • atividade oral • metabolismo hepático • alguns metabólitos ativos • *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores sobre o SNC • tendência à dependência • *Interações:* Depressão aditiva do SNC com etanol e muitas outras substâncias
ANTAGONISTAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS				
• Flumazenil	Antagonista nos sítios de ligação do receptor de $GABA_A$ para benzodiazepínicos	Bloqueia as ações dos benzodiazepínicos e do zolpidem, mas não de outros agentes sedativo-hipnóticos	Tratamento da superdosagem de benzodiazepínicos	IV • meia-vida curta • *Toxicidade:* Agitação • confusão • possíveis sintomas de abstinência na dependência de benzodiazepínicos
BARBITÚRICOS				
• Amobarbital • Butabarbital • Mefobarbital • Pentobarbital • Fenobarbital • Secobarbital	Ligam-se a subunidades específicas do receptor de $GABA_A$ em sinapses neuronais do SNC, aumentando a duração de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA • aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade • amnésia • hipnose • anestesia • coma e depressão respiratória • relação dose-resposta mais acentuada que a dos benzodiazepínicos	Anestesia (tiopental) • insônia (secobarbital) • distúrbios convulsivos (fenobarbital)	Meias-vidas de 4 a 60 horas • atividade oral • metabolismo hepático • fenobarbital, 20% de eliminação renal • *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores sobre o SNC • tendência à dependência > benzodiazepínicos • *Interações:* Depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias • indução das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos
HIPNÓTICOS MAIS RECENTES				
• Eszopiclona • Zaleplona • Zolpidem	Ligam-se seletivamente a um subgrupo de receptores de $GABA_A$, atuando como benzodiazepínicos, com aumento da hiperpolarização da membrana	Rápido início da hipnose com menos efeitos amnésicos ou depressão psicomotora ou sonolência no dia seguinte	Transtornos do sono, particularmente aqueles caracterizados por dificuldade em adormecer	Atividade oral • meia-vida curta • substratos da CYP • *Toxicidade:* Extensão dos efeitos depressores do SNC • tendência à dependência • *Interações:* Depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias
AGONISTA DO RECEPTOR DE MELATONINA				
• Ramelteona	Ativa os receptores MT_1 e MT_2 nos núcleos supraquiasmáticos do SNC	Rápido início do sono, com insônia de rebote ou sintomas de abstinência mínimos	Transtornos do sono, particularmente aqueles caracterizados por dificuldade em adormecer • não é uma substância controlada	Atividade oral • forma metabólito ativo por meio da CYP1A2 • *Toxicidade:* Tontura • fadiga • alterações endócrinas • *Interações:* A fluvoxamina inibe o metabolismo
AGONISTA DO RECEPTOR DE 5-HT				
• Buspirona	Mecanismo incerto: Agonista parcial dos receptores de 5-HT, mas também com afinidade pelos receptores D_2	Início lento (1 a 2 semanas) dos efeitos ansiolíticos • comprometimento psicomotor mínimo • nenhuma depressão aditiva do SNC com fármacos sedativo-hipnóticos	Estados de ansiedade generalizada	Atividade oral • forma metabólito ativo • meia-vida curta • *Toxicidade:* Taquicardia • parestesias • desconforto gastrintestinal • *Interações:* Indutores e inibidores da CYP3A4

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



BENZODIAZEPÍNICOS

Alprazolam
Oral: comprimidos, comprimidos de liberação prolongada e comprimidos de desintegração oral de 0,25; 0,5; 1, 2 mg; solução de 1,0 mg/mL

Clordiazepóxido
Oral: cápsulas de 5, 10, 25 mg

Clorazepato
Oral: comprimidos e cápsulas de 3,75; 7,5; 15 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 11,25; 22,5 mg

Clonazepam
Oral: comprimidos de 0,5, 1, 2 mg; comprimidos de desintegração oral de 0,125; 0,25; 0,5; 1, 2 mg

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg; solução de 1, 5 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Estazolam
Oral: comprimidos de 1, 2 mg

Flurazepam
Oral: cápsulas de 15, 30 mg

Lorazepam
Oral: comprimidos de 0,5; 1, 2 mg; solução de 2 mg/mL
Parenteral: 2, 4 mg/mL para injeção

Midazolam
Oral: xarope de 2 mg/mL
Parenteral: 1,5 mg/mL em frascos de 1, 2, 5, 10 mL para injeção

Oxazepam
Oral: cápsulas de 10, 15, 30 mg

Quazepam
Oral: comprimidos de 7,5; 15 mg

Temazepam)
Oral: cápsulas de 7,5; 15; 22,5; 30 mg

Triazolam
Oral: comprimidos de 0,125; 0,25 mg

ANTAGONISTA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Flumazenil
Parenteral: 0,1 mg/mL para injeção IV

BARBITÚRICOS

Amobarbital
Parenteral: pó em frascos de 250, 500 mg para reconstituição para injeção

Mefobarbital
Oral: comprimidos de 32, 50, 100 mg

Pentobarbital
Oral: cápsulas de 50, 100 mg; elixir de 4 mg/mL
Retal: supositórios de 30, 60, 120, 200 mg
Parenteral: 50 mg/mL para injeção

Fenobarbital
Oral: comprimidos de 15, 16, 30, 60, 90, 100 mg; cápsulas de 16 mg; elixir de 15, 20 mg/5 mL
Parenteral: 30, 60, 65, 130 mg/mL para injeção

Secobarbital
Oral: cápsulas de 100 mg

MISCELÂNEA DE FÁRMACOS

Buspirona
Oral: comprimidos de 5; 7,5; 10; 15; 30 mg

Hidrato de cloral
Oral: cápsulas de 500 mg; xarope de 250, 500 mg/5 mL
Retal: supositórios de 324, 648 mg

Eszopiclona
Oral: comprimidos de 1, 2, 3 mg

Hidroxizina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50, 100 mg; cápsulas de 25, 50, 100 mg; xarope de 10 mg/5 mL; suspensão de 25 mg/5 mL
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção

Meprobamato
Oral: comprimidos de 200, 400 mg

Paraldeído
Líquidos orais, retais: 1 g/mL

Ramelteona
Oral: comprimidos de 8 mg

Zaleplona
Oral: cápsulas de 5, 10 mg

Zolpidem
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos de liberação prolongada de 6,25; 12,5 mg

REFERÊNCIAS

Budur K et al.: Advances in treating insomnia. Cleve Clin J Med 2007; 74:251.

Chouinard G: Issues in the clinical use of benzodiazepines: Potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 5):7.

Clayton T et al.: An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on gamma-aminobutyric acid(a) receptors: Correlation with comparative models. Curr Med Chem 2007;14:2755.

Cloos JM, Ferreira V: Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry 2009;22:90.

Da Settimo F et al.: GABA A/Bz receptor subtypes as targets for selective drugs. Curr Med Chem 2007;14:2680.

Drover DR: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004;43:227.

Hanson SM, Czajkowski C: Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. J Neurosci 2008;28:3490.

Lader M et al.: Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs 2009;23:19.

Miyamoto M: Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: A novel therapeutic drug for sleep disorders. CNS Neurosci Ther 2009;15:32.

Morin AK et al.: Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. Pharmacotherapy 2007;27:89.

Najib J: Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic for the treatment of transient and chronic insomnia. Clin Ther 2006;28:491.

Neubauer DN: New directions in the pharmacologic treatment of insomnia. Primary Psychiatry 2006;13:51.

Ramakrishnan K et al.: Treatment options for insomnia. Am Fam Physician 2007;76:526.

Rudolph U, Mohler H: GABA-based therapeutic approaches: $GABA_A$ receptor subtype functions. Curr Opin Pharmacol 2006;6:18.

Sanger DJ. The pharmacology and mechanism of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. CNS Drugs 2004;18(Suppl 1):9.

Schutte-Rodin S et al.: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med 2008;4:487.

Simpson D, Curran MP: Ramelteon: A review of its use in insomnia. Drugs 2008:68:1901.

Siriwardena AN et al.: Magic bullets for insomnia? Patient's use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. Br J Gen Pract 2008;58:417.

Verster JC et al.: Residual effects of sleep medication on driving ability. Sleep Med Rev 2004;8:309.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

As etiologias comuns da insônia incluem **situacional** (p. ex., estresse financeiro ou no trabalho, conflito interpessoal), **médica** (p. ex., devido a asma, dor crônica), **psiquiátrica** (p. ex., transtornos do humor, de ansiedade) e **induzida por substâncias** (p. ex., diuréticos, esteroides, estimulantes). Esses aspectos da anamnese da paciente seriam valiosos para definir um plano de ação apropriado. Por exemplo, a redução do consumo de refrigerantes de cola *diet* (que comumente contém cafeína) poderia ser de benefício clínico, assim como abordagens não farmacológicas, incluindo controle de estímulos e procedimentos de higiene do sono. Quanto à terapia farmacológica (a curto prazo, se possível), a farmacocinética do zolpidem e da eszopiclona (mas não da zaleplona) é apropriada para uma pessoa que tem dificuldade em iniciar e em manter o sono. Ambos os fármacos exibem ação psicomotora ou insônia de rebote mínimas no dia seguinte com a suspensão.

CAPÍTULO

23

Os alcoóis

Susan B. Masters, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um calouro universitário de 18 anos de idade começou a beber às 8h30 da noite durante um trote preparado pelos veteranos. Entre aquele momento e aproximadamente meia-noite, ele e vários outros estudantes consumiram cerveja e uma garrafa de uísque e, em seguida, o calouro tomou a maior parte de uma garrafa de rum por insistência dos veteranos. O rapaz queixou-se de náuseas, deitou em um sofá e começou a perder a consciência. Dois veteranos o transportaram até seu quarto, colocaram-no de barriga para baixo e deixaram uma lata de lixo por perto. Cerca de 10 minutos depois, o calouro foi encontrado inconsciente e coberto de vômito. Houve um atraso no atendimento, visto que os veteranos chamaram a polícia em vez de chamar a assistência médica de emergência. Após a chamada ter sido transferida para a emergência, os paramédicos responderam rapidamente e descobriram que o rapaz não estava mais respirando e havia sufocado em seu vômito. Ele foi levado imediatamente ao hospital, onde permaneceu em coma por dois dias antes de ser declarado morto. A concentração de álcool no sangue do paciente pouco depois de sua chegada ao hospital foi de 510 mg/dL. Qual foi a causa da morte desse paciente? Se tivesse recebido assistência médica mais cedo, que tipo de tratamento poderia ter evitado sua morte?

O álcool, principalmente na forma de álcool etílico (etanol), tem ocupado um lugar importante na história da humanidade há pelo menos 8.000 anos. Na sociedade ocidental, a cerveja e o vinho estiveram entre os principais produtos de consumo diário até o século XIX. Essas bebidas alcoólicas relativamente diluídas eram preferidas à água, que era conhecida por sua associação a doenças agudas e crônicas. A cerveja e o vinho forneciam calorias e nutrientes importantes e serviam como principal fonte de ingestão diária de líquidos. Quando foram introduzidos melhores sistemas de saneamento e de purificação da água no século XIX, a cerveja e o vinho tornaram-se componentes menos importantes da dieta humana, e o consumo de bebidas alcoólicas, incluindo preparações destiladas com concentrações mais altas de álcool, adquiriu seu papel atual, em muitas sociedades, como uma forma de recreação socialmente aceitável.

Hoje, o álcool é amplamente consumido. À semelhança de outros agentes sedativo-hipnóticos, o álcool em quantidades baixas a moderadas alivia a ansiedade e promove uma sensação de bem-estar ou até mesmo de euforia. Entretanto, também é a substância mais comumente usada de modo abusivo no mundo e constitui a causa de grandes custos médicos e sociais. Nos Estados Unidos, cerca de 75% da população adulta consomem álcool regularmente. A maioria dessa população que ingere álcool é capaz de aproveitar os efeitos prazerosos, sem permitir que o consumo se torne um risco para a saúde. Entretanto, cerca de 8% da população geral nos Estados Unidos apresentam um **transtorno por uso de álcool**. Os indivíduos que usam a substância em situações perigosas (p. ex., beber e dirigir veículos ou associar o álcool a outras medicações) ou que continuam usando apesar das consequências adversas diretamente relacionadas com o consumo sofrem de **abuso de álcool**. Os indivíduos com **dependência de álcool** apresentam características de abuso de álcool e, além disso, exibem dependência física da substância (tolerância ao álcool e sinais e sintomas de abstinência). Esses indivíduos também demonstram uma incapacidade de controlar o consumo de álcool e dedicam muito tempo na aquisição e no consumo da substância ou na recuperação de seus efeitos. Os transtornos por uso de álcool são complexos, com determinantes tanto genéticos quanto ambientais.

Os custos sociais e médicos do uso abusivo de álcool são impressionantes. Estima-se que cerca de 30% de todas as pessoas internadas em hospitais apresentem problemas coexistentes devido ao álcool. Uma vez no hospital, os indivíduos com alcoolismo crônico costumam apresentar um prognóstico mais reservado. Além disso, a cada ano, nascem centenas de milhares de crianças com defeitos morfológicos e funcionais em decorrência da exposição pré-natal ao etanol. Apesar do investimento de muitos recursos e de muita pesquisa básica, o alcoolismo continua sendo uma doença crônica comum difícil de tratar.

O etanol e muitos outros alcoóis com efeitos potencialmente tóxicos são usados como combustíveis e na indústria — alguns em quantidades enormes. Além da toxicidade do etanol, a do metanol e do etilenoglicol ocorre com frequência suficiente para justificar uma discussão neste capítulo.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DO ETANOL

Farmacocinética

O etanol é uma pequena molécula hidrossolúvel que sofre rápida absorção pelo trato gastrintestinal. Após a ingestão de álcool em jejum, as concentrações sanguíneas máximas de álcool são alcançadas em 30 minutos. A presença de alimento no estômago retarda a absorção, diminuindo a velocidade do esvaziamento gástrico. A distribuição é rápida, e os níveis teciduais aproximam-se da concentração do sangue. O volume de distribuição do etanol aproxima-se daquele da água corporal total (0,5 a 0,7 L/kg). Para uma dose oral equivalente de álcool, as mulheres apresentam um pico de concentração mais alto do que os homens, em parte devido a um conteúdo de água corporal total menor nas mulheres e, em parte, devido a diferenças no metabolismo de primeira passagem. No sistema nervoso central (SNC), a concentração de etanol eleva-se rapidamente, visto que o cérebro recebe uma grande proporção do fluxo sanguíneo total, e o etanol atravessa prontamente as membranas biológicas.

Mais de 90% do álcool consumido são oxidados no fígado; grande parte do restante é excretada pelos pulmões e na urina. A excreção de uma proporção pequena, porém consistente, de álcool pelos pulmões pode ser quantificada com testes de álcool no ar expirado, que servem como base para uma definição legal de "dirigir sob a influência do álcool" em muitos países. Nos níveis de etanol habitualmente alcançados no sangue, a taxa de oxidação segue uma cinética de ordem zero, isto é, não depende do tempo nem da concentração da substância. O adulto típico pode metabolizar 7 a 10 g (150 a 220 mmol) de álcool por hora, o equivalente a aproximadamente uma "dose" (300 mL de cerveja, 105 mL de vinho, ou 30 mL de destilado com prova de álcool* graduação alcoólica ou força alcoólica de 80 [40% de álcool]).

Foram identificadas as duas vias mais importantes do metabolismo do álcool a acetaldeído (Figura 23-1). A seguir, o acetaldeído é oxidado a acetato por um terceiro processo metabólico.

A. Via da álcool-desidrogenase

A principal via para o metabolismo do álcool envolve a álcool-desidrogenase (ADH, de *alcohol dehydrogenase*), uma família de enzimas citosólicas, que catalisa a conversão do álcool em acetaldeído (Figura 23-1, esquerda). Essas enzimas estão localizadas principalmente no fígado, porém são encontradas pequenas quantidades em outros órgãos, como o cérebro e o estômago. Existe uma considerável variação genética nas enzimas de ADH, que afeta a taxa do metabolismo do etanol e que também parece alterar a vulnerabilidade nos transtornos de abuso de álcool. Por exemplo, foi constatado que um alelo da ADH (o alelo *ADH1B*2*), que está associado à rápida conversão do etanol em acetaldeído, é protetor contra a dependência de álcool em várias populações étnicas, em especial em asiáticos do leste.

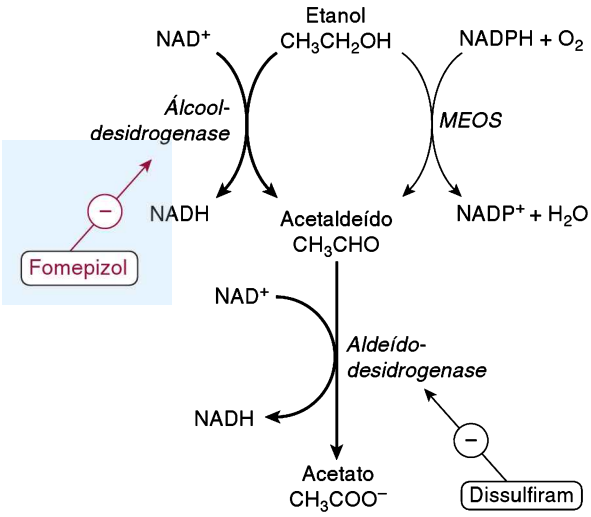


FIGURA 23-1 O metabolismo do etanol pela álcool-desidrogenase e o sistema microssômico de oxidação do etanol (MEOS). A álcool-desidrogenase e a aldeído-desidrogenase são inibidas pelo fomepizol e pelo dissulfiram, respectivamente. NAD^+, nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADPH, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato.

Ocorre algum metabolismo do etanol pela ADH no estômago nos homens, porém uma quantidade menor ocorre nas mulheres, que parecem ter níveis mais baixos da enzima gástrica. Essa diferença no metabolismo gástrico nas mulheres provavelmente contribua para as diferenças relacionadas com o sexo nas concentrações sanguíneas de álcool observadas anteriormente.

Durante a conversão do etanol em acetaldeído pela ADH, o íon hidrogênio é transferido do etanol para o cofator de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+) para formar NADH. Como resultado final, a oxidação do álcool gera um excesso de equivalentes redutores no fígado, principalmente na forma de NADH. O excesso de produção de NADH parece contribuir para os distúrbios metabólicos que acompanham o alcoolismo crônico e para a acidose láctica e a hipoglicemia que frequentemente acompanham a intoxicação aguda por álcool.

B. Sistema microssômico de oxidação do etanol (MEOS, de *Microsomal Ethanol-Oxidizing System*)

Esse sistema enzimático, também conhecido como sistema de oxidase de função mista, utiliza o NADPH como cofator no metabolismo do etanol (Figura 23-1, direita) e consiste principalmente em citocromo P450 2E1, 1A2 e 3A4 (ver Capítulo 4).

Durante o consumo crônico de álcool, a atividade do MEOS é induzida. Em consequência, esse consumo crônico resulta em aumentos significativos não apenas do metabolismo do etanol, mas também da depuração de outros fármacos eliminados pelo citocromo P450 que constitui o sistema MEOS, e na geração dos subprodutos tóxicos das reações do citocromo P450 (toxinas, radicais livres, H_2O_2).

C. Metabolismo do acetaldeído

Grande parte do acetaldeído formado a partir do álcool sofre oxidação no fígado, em uma reação catalisada pela aldeído-desidrogenase (ALDH, de *aldehyde dehydrogenase*) mitocondrial dependente de NAD. O produto dessa reação é o acetato (Figura 23-1), que pode ser posteriormente metabolizado a CO_2 e água, ou usado para formar acetil-coenzima A (acetil-CoA).

* N. de R.T. Prova de álcool (*alcohol proof* ou, no original *proof spirits*) é a medida de quanto álcool (etanol) é contido em uma bebida alcoólica. O termo foi originalmente usado no Reino Unido e definido como 7/4 (1,75) o álcool por volume (*ABV-alcohol by volume*). Atualmente o Reino Unido usa um ABV-padrão no lugar da prova de álcool. Nos EUA, a prova de álcool é definida como duas vezes a porcentagem de ABV. A medida do conteúdo de álcool e uma declaração no rótulo da garrafa da bebida destilada (também chamada de álcool ou espíritos) é regulada por lei nestes países.

A oxidação do acetaldeído é inibida pelo **dissulfiram**, um fármaco que tem sido usado para deter o consumo de bebidas alcoólicas por pacientes com dependência de álcool. Quando o etanol é consumido na presença de dissulfiram, o acetaldeído acumula-se e causa uma reação desagradável de rubor facial, náuseas, vômitos, tontura e cefaleia. Vários outros fármacos (p. ex., metronidazol, cefotetana, trimetoprima) inibem a ALDH e podem causar uma reação semelhante à do dissulfiram se forem associados ao etanol.

Alguns indivíduos, principalmente descendentes de asiáticos do leste, apresentam uma deficiência genética na atividade da forma mitocondrial da ALDH, que é codificada pelo gene *ALDH2*. Quando consomem álcool, esses indivíduos desenvolvem concentrações sanguíneas elevadas de acetaldeído e apresentam uma reação nociva semelhante àquela observada com a combinação de dissulfiram e etanol. Essa forma de ALDH com atividade reduzida é fortemente protetora contra os transtornos por uso de álcool.

Farmacodinâmica do consumo agudo de etanol

A. Sistema nervoso central

O SNC é acentuadamente afetado pelo consumo agudo de álcool. Essa substância provoca sedação, alívio da ansiedade e, em concentrações mais altas, fala arrastada, ataxia, prejuízo do discernimento e comportamento desinibido, uma condição geralmente denominada intoxicação ou embriaguez (Tabela 23-1). Esses efeitos no SNC são mais pronunciados quando o nível sanguíneo está aumentando, visto que a tolerância aguda aos efeitos do álcool ocorre depois de algumas horas de consumo da bebida. Para os consumidores crônicos que são tolerantes aos efeitos do álcool, são necessárias concentrações mais altas para produzir esses efeitos no SNC. Por exemplo, um indivíduo com alcoolismo crônico pode parecer sóbrio ou apenas ligeiramente intoxicado com uma concentração sanguínea de álcool de 300 a 400 mg/dL, enquanto este nível está associado a uma intoxicação pronunciada ou até mesmo ao coma em um indivíduo não tolerante. A propensão de doses moderadas de álcool a inibir a atenção e as habilidades de processamento das informações, bem como as habilidades motoras necessárias para a operação de veículos automotores, tem grandes efeitos. Cerca de 30 a 40% de todos os acidentes de trânsito resultando em fatalidade nos Estados Unidos envolvem pelo menos uma pessoa com nível sanguíneo de álcool próximo ou acima do nível legal de intoxicação, e dirigir alcoolizado constitui uma das principais causas de morte entre adultos jovens.

TABELA 23-1 Concentração de álcool no sangue (CAS) e efeitos clínicos em indivíduos não tolerantes

CAS (mg/dL)[1]	Efeito clínico
50-100	Sedação, subjetivamente "alto", tempos de reação mais lentos
100-200	Prejuízo da função motora, fala arrastada, ataxia
200-300	Êmese, estupor
300-400	Coma
> 400	Depressão respiratória, morte

[1] Em muitas regiões dos Estados Unidos, um nível sanguíneo acima de 80 a 100 mg/dL para adultos ou de 5 a 20 mg/dL para pessoas com menos de 21 anos é suficiente para condenação por dirigir "sob influência do álcool".

À semelhança de outros fármacos sedativo-hipnóticos, o álcool é um depressor do SNC. Em altas concentrações sanguíneas, o álcool provoca coma, depressão respiratória e morte.

O etanol afeta um grande número de proteínas de membrana que participam em vias de sinalização, incluindo os receptores de neurotransmissores para aminas, aminoácidos, opioides e neuropeptídeos; enzimas como a Na^+/K^+-ATPase, a adenililciclase, a fosfolipase C específica de fosfoinositídeo; um transportador de nucleosídeos, e canais iônicos. Muita atenção tem sido dada aos efeitos do álcool na neurotransmissão pelo glutamato e pelo ácido γ-aminobutírico (GABA), os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios do SNC. A exposição aguda ao etanol aumenta a ação do GABA nos receptores de $GABA_A$, o que é compatível com a capacidade dos GABA – miméticos para intensificar muitos dos efeitos agudos do álcool e dos antagonistas do $GABA_A$ para atenuar algumas das ações do etanol. O etanol inibe a capacidade do glutamato de abrir os canais catiônicos associados ao subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de receptores de glutamato. O receptor de NMDA está implicado em muitos aspectos da função cognitiva, incluindo a aprendizagem e a memória. Os "*blackouts*" — períodos de perda da memória que ocorrem com níveis elevados de álcool — podem resultar da inibição da ativação dos receptores de NMDA. Experimentos que usam abordagens genéticas modernas deverão fornecer uma definição mais precisa dos alvos diretos e indiretos do etanol. Nos últimos anos, experimentos realizados com cepas mutantes de camundongos, vermes e moscas reforçaram a importância de alvos previamente identificados e ajudaram a identificar novos candidatos, incluindo um canal de potássio regulado por cálcio e por voltagem, que pode constituir um dos alvos diretos do etanol. (Ver Quadro: O que vermes, moscas e camundongos embriagados podem nos dizer sobre o álcool?)

B. Coração

Foi observada uma depressão significativa da contratilidade do miocárdio em indivíduos com consumo agudo de quantidades moderadas de álcool, isto é, com uma concentração sanguínea acima de 100 mg/dL.

C. Músculo liso

O etanol é um vasodilatador, provavelmente como resultado dos efeitos no SNC (depressão do centro vasomotor) e do relaxamento direto do músculo liso produzido por seu metabólito, o acetaldeído. Em casos de superdosagem grave, a hipotermia — causada pela vasodilatação — pode ser acentuada em ambientes frios. O etanol também relaxa o útero e — antes da introdução de relaxantes uterinos mais efetivos e mais seguros (p. ex., antagonistas dos canais de cálcio) — era usado por via intravenosa para a supressão do trabalho de parto prematuro.

Consequências do consumo crônico de álcool

O consumo crônico de álcool afeta profundamente a função de vários órgãos vitais — em particular o fígado — e os sistemas nervoso, gastrintestinal, cardiovascular e imune. Por ter baixa potência, o etanol requer concentrações milhares de vezes mais altas do que outras drogas de uso abusivo (p. ex., cocaína, opiáceos, anfetaminas) para produzir seus efeitos intoxicantes. Como consequência, o etanol é consumido em quantidades

O que vermes, moscas e camundongos embriagados podem nos dizer sobre o álcool?

Para uma substância como o etanol, que exibe baixa potência e especificidade, e que modifica comportamentos complexos, é difícil definir os papéis precisos de seus inúmeros alvos diretos e indiretos. Cada vez mais, os pesquisadores do etanol estão empregando abordagens genéticas para complementar a experimentação neurobiológica padrão. Três sistemas de animais de laboratório para os quais existem técnicas genéticas poderosas — camundongos, moscas e vermes — produziram resultados intrigantes.

Há muitos anos, cepas de camundongos com sensibilidade anormal ao etanol foram identificadas por programas de cruzamento e seleção. Usando técnicas sofisticadas de mapeamento e sequenciamento genético, os pesquisadores progrediram na identificação dos genes que conferem esse traço. Uma abordagem mais direcionada é o uso de camundongos transgênicos para testar hipóteses sobre genes específicos. Por exemplo, quando experimentos iniciais sugeriram uma ligação entre o neuropeptídeo Y (NPY) cerebral e o etanol, os pesquisadores usaram dois modelos de camundongos transgênicos para investigar melhor a ligação. Descobriu-se que uma cepa de camundongos que carecem do gene do NPY — camundongos com *nocaute* de NPY — consomem mais etanol do que os camundongos de controle e são menos sensíveis aos efeitos sedativos do etanol. Como era de se esperar, se o aumento das concentrações de NPY no cérebro torna os camundongos mais sensíveis ao etanol, uma cepa de camundongos com hiperexpressão do NPY irá consumir menos álcool do que os controles, embora seu consumo total de alimentos e líquidos seja normal. O trabalho realizado com outros camundongos *nocaute* transgênicos sustenta o papel central, nas respostas ao etanol, de moléculas sinalizadoras que há muito tempo se acredita que estejam envolvidas (p. ex., receptores de $GABA_A$, de glutamato, dopamina, opioides e serotonina) e ajudou a determinar novos candidatos, como o NPY e o hormônio de liberação da corticotropina, receptores de canabinoides, canais iônicos e proteínocinase C.

É fácil imaginar camundongos apresentando respostas comportamentais mensuráveis ao álcool, porém é difícil imaginar vermes e moscas-das-frutas embriagados. Na verdade, as respostas desses invertebrados ao etanol são semelhantes às dos mamíferos. As moscas-das-frutas *Drosophila melanogaster* que são expostas a vapor de etanol exibem aumento da locomoção em baixas concentrações; entretanto, em concentrações mais altas, passam a apresentar coordenação precária, sedação e, por fim, imobilidade. Esses comportamentos podem ser monitorados por métodos sofisticados de rastreamento por *laser* ou vídeo, ou com uma engenhosa coluna de "cromatografia" , que separa moscas relativamente insensíveis daquelas embriagadas, que caem na parte inferior da coluna. De forma semelhante, o verme *Caenorhabditis elegans* exibe aumento da locomoção com baixas concentrações de etanol; com concentrações mais altas, ocorre locomoção reduzida, sedação e — algo que pode ser transformado em triagem efetiva para os vermes mutantes que são resistentes ao etanol — redução da postura de ovos. As vantagens da utilização de moscas e vermes como modelos genéticos para a pesquisa do etanol são a sua neuroanatomia relativamente simples, o uso de técnicas bem estabelecidas para manipulação genética, a extensa biblioteca de mutantes bem caracterizados e os códigos genéticos completamente ou quase completamente resolvidos. Já existe muita informação acumulada sobre proteínas candidatas envolvidas nos efeitos do etanol nas moscas. Em um estudo sofisticado sobre o *C. elegans*, os pesquisadores encontraram evidências de que um canal de potássio BK ativado por cálcio e regulado por voltagem constitui um alvo direto do etanol. Esse canal, que é ativado pelo etanol, possui homólogos estreitos nas moscas e nos vertebrados, e há evidências cumulativas de que o etanol tenha efeitos semelhantes nesses homólogos. Experimentos genéticos nesses sistemas de modelos devem fornecer informações que irão ajudar a concentrar e focalizar a pesquisa sobre os efeitos complexos e importantes do etanol nos seres humanos.

muito grandes para uma substância farmacologicamente ativa. A lesão tecidual causada pela ingestão crônica de álcool resulta da combinação dos efeitos diretos do etanol e do acetaldeído e das consequências metabólicas do processamento de uma carga pesada de uma substância metabolicamente ativa. Os mecanismos específicos implicados na lesão tecidual incluem aumento do estresse oxidativo acoplado à depleção de glutationa, lesão das mitocôndrias, desregulação dos fatores de crescimento e potencialização da lesão induzida por citosinas.

O consumo crônico de grandes quantidades de álcool está associado a um risco aumentado de morte. As mortes ligadas ao consumo de álcool são causadas por doença hepática, câncer, acidentes e suicídio.

A. Fígado e trato gastrintestinal

A doença hepática constitui a complicação clínica mais comum do uso abusivo de álcool; estima-se que 15 a 30% dos bebedores crônicos inveterados acabam desenvolvendo doença hepática grave. A esteatose alcoólica, uma condição reversível, pode evoluir para hepatite alcoólica e, por fim, para cirrose e insuficiência hepática. Nos Estados Unidos, o abuso crônico de álcool constitui a principal causa de cirrose hepática e de necessidade de transplante de fígado. O risco de desenvolver doença hepática está relacionado tanto com a quantidade média de consumo diário quanto com a duração do uso abusivo de álcool. As mulheres parecem ser mais suscetíveis à hepatotoxicidade do álcool do que os homens. A presença de infecção concomitante pelo vírus da hepatite B ou C aumenta o risco de doença hepática grave.

A patogenia da doença hepática alcoólica é um processo multifatorial que envolve repercussões metabólicas da oxidação do etanol no fígado, desregulação da oxidação e síntese de ácidos graxos, além de ativação do sistema imune inato por uma combinação de efeitos diretos do etanol e seus metabólitos e por endotoxinas bacterianas que têm acesso ao fígado em consequência das alterações do trato intestinal induzidas pelo etanol. O fator de necrose tumoral α, uma citosina pró-inflamatória que está consistentemente elevada em modelos animais de doença hepática alcoólica e em pacientes com essa condição, parece desempenhar um papel essencial na progressão dessa doença e pode constituir um alvo terapêutico útil.

Outras porções do trato gastrintestinal também podem ser lesionadas. O consumo crônico de álcool constitui, de longe, a causa mais comum de pancreatite crônica no mundo ocidental. Além de seu efeito tóxico direto nas células acinares do

pâncreas, o álcool altera a permeabilidade do epitélio pancreático e promove a formação de tampões de proteína e cálculos contendo carbonato de cálcio.

Os indivíduos com alcoolismo crônico tendem a ter gastrite e aumento da suscetibilidade à perda de proteínas do sangue e do plasma durante o consumo de álcool, o que pode contribuir para a anemia e a desnutrição proteica. O álcool também provoca lesão do intestino delgado, resultando em diarreia, perda de peso e deficiência de múltiplas vitaminas.

A desnutrição por deficiência dietética e a deficiência de vitaminas em consequência de má-absorção são comuns no alcoolismo. A má-absorção de vitaminas hidrossolúveis é particularmente grave.

B. Sistema nervoso

1. Tolerância e dependência — O consumo de álcool em doses elevadas por um longo período resulta em tolerância e dependência física e psicológica. A tolerância aos efeitos intoxicantes do álcool constitui um processo complexo que envolve alterações pouco compreendidas no sistema nervoso, bem como alterações metabólicas anteriormente descritas. À semelhança de outros agentes sedativo-hipnóticos, existe um limite para a tolerância, de modo que ocorre apenas um aumento relativamente pequeno na dose letal com o consumo crescente de álcool.

Os usuários crônicos de álcool, quando forçados a reduzir ou interromper o consumo, sofrem uma síndrome de abstinência, indicando a existência de dependência física. Classicamente, os sintomas de abstinência de álcool consistem em hiperexcitabilidade nos casos leves, e convulsões, psicose tóxica e ***delirium tremens*** nos casos graves. A dose, a frequência e a duração do consumo de álcool determinam a intensidade da síndrome de abstinência. Quando o consumo é muito alto, a simples redução da frequência pode levar a sinais de abstinência.

A dependência psicológica caracteriza-se por um desejo compulsivo de experimentar os efeitos gratificantes do álcool e, para os bebedores usuais, um desejo de evitar as consequências negativas da abstinência. Os indivíduos que se recuperam do alcoolismo e tornam-se abstinentes ainda experimentam períodos de desejo intenso pelo álcool, que pode ser deflagrado por estímulos ambientais associados no passado ao consumo, como locais, grupos de pessoas ou eventos familiares.

A base molecular da tolerância e da dependência do álcool não é conhecida com certeza e tampouco se sabe se os dois fenômenos refletem efeitos opostos em uma via molecular compartilhada. A tolerância pode resultar da suprarregulação de uma via induzida pelo etanol em resposta à presença contínua de etanol. A dependência pode resultar da hiperatividade da mesma via após a dissipação do efeito do etanol e antes do sistema ter tido tempo suficiente para retornar a um estado normal livre de etanol.

A exposição crônica de animais ou de células em cultura ao álcool desencadeia inúmeras respostas adaptativas, que envolvem neurotransmissores e seus receptores, canais iônicos e enzimas que participam das vias de transdução de sinal. A suprarregulação do subtipo NMDA de receptores de glutamato e dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem pode constituir a base das convulsões que acompanham a síndrome de abstinência de álcool. Com base na capacidade dos fármacos sedativo-hipnóticos que aumentam a neurotransmissão GABAérgica de substituir o álcool durante a abstinência, e em evidências de infrarregulação das respostas mediadas pelo $GABA_A$ com exposição crônica ao álcool, acredita-se que as alterações na neurotransmissão do GABA desempenham um papel central na tolerância e na abstinência.

Como outras substâncias de uso abusivo, o etanol modula a atividade neural no circuito mesolímbico de recompensa da dopamina no cérebro e aumenta a liberação de dopamina no núcleo *acumbente* (ver Capítulo 32). O álcool afeta as concentrações locais de serotonina, opioides e dopamina — neurotransmissores envolvidos no sistema de recompensa do cérebro — e possui efeitos complexos na expressão dos receptores desses neurotransmissores e suas vias de sinalização. A descoberta de que a naltrexona, um antagonista não seletivo dos receptores opioides, ajuda os pacientes que estão se recuperando do alcoolismo a abster-se da bebida sustenta a ideia de que um sistema neuroquímico comum de recompensa é compartilhado por substâncias muito diferentes associadas à dependência física e psicológica. Há também evidências convincentes, a partir de modelos animais, de que o consumo de etanol e o comportamento de busca são reduzidos por antagonistas de outro regulador importante do sistema de recompensa do cérebro, o receptor CB1 de canabinoides, que constitui o alvo molecular dos ingredientes ativos da maconha. Dois outros sistemas neuroendócrinos importantes que parecem desempenhar um papel essencial na modulação do comportamento de busca do etanol em animais de laboratório são o sistema de regulador do apetite — que utiliza peptídeos como a leptina, a grelina e o neuropeptídeo Y — e o sistema de resposta ao estresse, que é controlado pelo fator de liberação da corticotropina.

2. Neurotoxicidade — O consumo de grandes quantidades de álcool por períodos extensos (em geral anos) costuma levar a déficits neurológicos. A anormalidade neurológica mais comum no alcoolismo crônico consiste em lesão simétrica generalizada dos nervos periféricos, que começa com parestesias distais das mãos e dos pés. As alterações degenerativas também podem resultar em distúrbios da marcha e ataxia. Outros transtornos neurológicos associados ao alcoolismo incluem demência e, raramente, doença desmielinizante.

A **síndrome de Wernicke-Korsakoff** é uma entidade relativamente incomum, porém importante, caracterizada por paralisia dos músculos externos do olho, ataxia e estado de confusão que pode evoluir para o coma e a morte. Esta síndrome está associada à deficiência de tiamina, porém raramente é observada na ausência de alcoolismo. Devido à importância da tiamina nessa condição patológica, e à ausência de toxicidade associada à administração de tiamina, todos os pacientes com suspeita de síndrome de Wernicke-Korsakoff (incluindo praticamente todos aqueles que chegam ao serviço de emergência com alteração da consciência, convulsões ou ambas) devem receber terapia com tiamina. Com frequência, os sinais oculares, a ataxia e a confusão melhoram imediatamente com a administração de tiamina. Entretanto, a maioria dos pacientes permanece com um distúrbio de memória crônico incapacitante, conhecido como psicose de Korsakoff.

O álcool também pode prejudicar a acuidade visual, com embaciamento indolor que ocorre durante várias semanas após consumo maciço. As alterações em geral são bilaterais e simétricas, podendo ser acompanhadas de degeneração do nervo óptico. A ingestão de substitutos do etanol, como o metanol (ver "Farmacologia de outros alcoóis"), provoca distúrbios visuais graves.

C. Sistema cardiovascular

1. Miocardiopatia e insuficiência cardíaca — O álcool tem efeitos complexos no sistema cardiovascular. O consumo maciço de longa duração está associado à miocardiopatia dilatada

com hipertrofia e fibrose ventriculares. Em animais e nos seres humanos, o álcool induz diversas alterações nas células cardíacas, que podem contribuir para a miocardiopatia, incluindo ruptura da membrana, função deprimida das mitocôndrias e do retículo sarcoplasmático, acúmulo intracelular de fosfolipídeos e ácidos graxos e suprarregulação dos canais de cálcio regulados por voltagem. Há evidências de que os pacientes com miocardiopatia dilatada induzida pelo álcool tenham uma evolução significativamente mais grave que aqueles com miocardiopatia dilatada idiopática, embora a interrupção do consumo de álcool esteja associada a uma redução do tamanho cardíaco e melhora da função. O prognóstico mais sombrio para pacientes que continuam a beber parece ser devido, em parte, à interferência do etanol nos efeitos benéficos dos β-bloqueadores e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

2. Arritmias — O consumo maciço de álcool — e, em particular, a ingestão compulsiva — está associado a arritmias tanto atriais quanto ventriculares. Os pacientes que sofrem de síndrome de abstinência de álcool podem desenvolver arritmias graves, que podem refletir anormalidades no metabolismo do potássio ou do magnésio, bem como aumento da liberação de catecolaminas. As convulsões, a síncope e a morte súbita durante a abstinência de álcool podem ser causadas por essas arritmias.

3. Hipertensão — Estudos epidemiológicos confirmaram uma ligação entre o consumo maciço de álcool (mais de três doses por dia) e a hipertensão. Estima-se que o álcool seja responsável por cerca de 5% dos casos de hipertensão, tornando-o uma das causas mais comuns de hipertensão reversível. Essa associação não depende da obesidade, do consumo de sal, da ingestão de café e do tabagismo. Uma diminuição da ingestão de álcool parece ser efetiva para reduzir a pressão arterial em hipertensos que também fazem consumo maciço de álcool; a hipertensão observada nessa população também responde às medicações-padrão para pressão arterial.

4. Coronariopatia — Embora os efeitos deletérios do uso excessivo de álcool no sistema cardiovascular estejam bem estabelecidos, há fortes evidências epidemiológicas de que o consumo moderado na verdade evita a ocorrência de coronariopatia (CP), acidente vascular encefálico isquêmico e doença arterial periférica. Esse tipo de relação entre a mortalidade e a dose de uma substância é denominado relação "em forma de J". Os resultados dos estudos clínicos são sustentados pela capacidade do etanol de aumentar os níveis séricos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDLs, de *high-density lipoproteins*) (a forma de colesterol que parece proteger contra a aterosclerose; ver Capítulo 35), pela capacidade de inibir alguns dos processos inflamatórios subjacentes à aterosclerose, enquanto aumenta também a produção do anticoagulante endógeno, o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA, de *tissue plasminogen activator*; ver Capítulo 34), e pela presença nas bebidas alcoólicas (particularmente no vinho tinto) de antioxidantes e outras substâncias passíveis de proteger contra a aterosclerose. Esses estudos observacionais são intrigantes, porém não foram conduzidos estudos clínicos randomizados para analisar o possível benefício do consumo moderado de álcool na prevenção da CP.

D. Sangue

O álcool afeta indiretamente a hematopoiese por meio de seus efeitos metabólicos e nutricionais, podendo também inibir diretamente a proliferação de todos os elementos celulares na medula óssea. O distúrbio hematológico mais comum observado em bebedores crônicos consiste em anemia leve, que resulta da deficiência de ácido fólico associada ao álcool. A anemia ferropriva pode resultar de sangramento gastrintestinal. O álcool também foi implicado como causa de várias síndromes hemolíticas, algumas das quais estão associadas à hiperlipidemia e doença hepática grave.

E. Sistema endócrino e equilíbrio eletrolítico

O uso crônico de álcool possui efeitos importantes no sistema endócrino e no equilíbrio hidreletrolítico. Relatos clínicos de ginecomastia e atrofia testicular em casos de alcoolismo com ou sem cirrose sugerem um transtorno no equilíbrio nos hormônios esteroides.

Os indivíduos com doença hepática crônica podem apresentar distúrbios do equilíbrio eletrolítico, incluindo ascite, edema e derrames. As alterações do potássio corporal total induzidas por vômitos e diarreia, bem como o aldosteronismo secundário grave, podem contribuir para a fraqueza muscular e ser agravadas pela terapia diurética. As alterações metabólicas causadas pelo metabolismo de grandes quantidades de etanol podem resultar em hipoglicemia, devido ao comprometimento da gliconeogênese hepática, e em cetose, causada pelo excesso de fatores lipolíticos, particularmente níveis aumentados de cortisol e de hormônio do crescimento.

F. Síndrome alcoólica fetal

O abuso crônico de álcool pela mãe durante a gravidez está associado a efeitos teratogênicos, e o álcool constitui uma importante causa de retardo mental e malformação congênita. As anormalidades que foram caracterizadas como síndrome alcoólica fetal incluem: (1) retardo do crescimento intrauterino, (2) microcefalia, (3) coordenação precária, (4) subdesenvolvimento da região mesofacial (aparência de face achatada) e (5) anomalias articulares menores. Os casos mais graves podem incluir defeitos cardíacos congênitos e retardo mental. Embora o nível de ingestão de álcool necessário para causar déficits neurológicos graves pareça ser muito alto, o limiar para produzir déficits neurológicos mais sutis é incerto.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos teratogênicos do etanol são desconhecidos. O etanol atravessa rapidamente a placenta e alcança concentrações no feto que são semelhantes às do sangue materno. O fígado fetal possui pouca ou nenhuma atividade de álcool-desidrogenase, de modo que o feto deve depender das enzimas maternas e placentárias para a eliminação do álcool.

As anormalidades neuropatológicas de síndrome alcoólica fetal observadas nos seres humanos indicam que o etanol desencadeia neurodegeneração apoptótica e também provoca migração neuronal e glial aberrante no sistema nervoso em desenvolvimento. Em sistemas de cultura de tecido, o etanol provoca uma notável redução no crescimento dos axônios.

G. Sistema imune

Os efeitos do álcool no sistema imune são complexos; a função imune em alguns tecidos é inibida (p. ex., nos pulmões), enquanto a função imune hiperativa patológica em outros tecidos é desencadeada (p. ex., no fígado, no pâncreas). Além disso, a exposição aguda ao álcool tem efeitos muito diferentes na função imune. Os tipos de alterações imunológicas relatadas para o pulmão incluem a supressão da função dos macrófagos

alveolares, a inibição da quimiotaxia dos granulócitos e a redução do número e da função das células T. No fígado, observa-se um aumento na função das células-chave do sistema imune inato (p. ex., células de Kupffer, células hepáticas estreladas) e na produção de citosinas. Além da lesão inflamatória precipitada no fígado e no pâncreas pelo uso maciço e crônico de álcool, essa substância predispõe a infecções, particularmente pulmonares, agrava a morbidade e aumenta o risco de mortalidade de pacientes com pneumonia.

H. Aumento do risco de câncer

O uso crônico de álcool aumenta o risco de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago e fígado. As evidências também apontam para um pequeno aumento no risco de câncer de mama em mulheres. São necessárias muito mais informações para que se possa estabelecer um nível limiar para o consumo de álcool relacionado com o câncer. O álcool em si não parece ser carcinogênico na maioria dos sistemas de testes. Todavia, seu principal metabólito, o acetaldeído, pode lesionar o DNA, da mesma maneira que as espécies reativas de oxigênio produzidas pelo aumento da atividade do citocromo P450. Outros fatores implicados na ligação entre o álcool e o câncer incluem alterações no metabolismo do folato e efeitos da inflamação crônica na promoção do crescimento.

Interações álcool-fármaco

As interações entre o etanol e outros fármacos podem ter efeitos clínicos importantes, que resultam de alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica do segundo fármaco.

As interações farmacocinéticas mais comuns entre álcool e fármaco ocorrem em consequência de aumentos induzidos pelo álcool das enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, conforme descrito no Capítulo 4. Por conseguinte, o consumo prolongado de álcool sem lesão do fígado pode aumentar a biotransformação metabólica de outros fármacos. A indução das enzimas hepáticas do citocromo P450 mediada pelo etanol é particularmente importante em relação ao paracetamol. O consumo crônico de três ou mais doses por dia aumenta o risco de hepatotoxicidade, devido a níveis tóxicos ou até mesmo terapêuticos elevados de paracetamol em decorrência da conversão aumentada, mediada pelo citocromo P450, do paracetamol em metabólitos hepatotóxicos reativos (ver Figura 4-4). Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) anunciou que todos os produtos de venda livre contendo paracetamol devem conter uma advertência sobre a relação existente entre o consumo crônico de etanol e a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol.

Em contrapartida, o uso *agudo* de álcool pode inibir o metabolismo de outros fármacos, devido à redução da atividade enzimática ou à diminuição do fluxo sanguíneo hepático. As fenotiazinas, os antidepressivos tricíclicos e os sedativo-hipnóticos constituem os fármacos mais importantes que interagem com o álcool por esse mecanismo farmacocinético.

As interações farmacodinâmicas também são de grande importância clínica. A depressão aditiva do SNC que ocorre quando o álcool é associado a outros depressores do SNC, particularmente sedativo-hipnóticos, é muito importante. O álcool também potencializa os efeitos farmacológicos de muitos fármacos não sedativos, incluindo vasodilatadores e agentes hipoglicemiantes orais.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DO ETANOL

O álcool constitui a causa mais evitável de morbidade e mortalidade em comparação com todas as outras drogas combinadas, à exceção do tabaco. A investigação de fatores etiológicos específicos ou a identificação de variáveis predisponentes significativas para o uso abusivo de álcool têm levado a resultados decepcionantes. O tipo de personalidade, os estresses intensos da vida, os transtornos psiquiátricos e os modelos dos papéis parentais não constituem preditores confiáveis de abuso de álcool. Embora os fatores ambientais claramente desempenhem um papel, evidências sugerem que existe uma grande contribuição genética no desenvolvimento do alcoolismo. Não é surpreendente constatar o fato de que os polimorfismos da álcool-desidrogenase e da aldeído-desidrogenase, que levam a um acúmulo aumentado de aldeído e seu rubor facial associado, náuseas e hipotensão, parecem proteger contra o alcoolismo. Grande parte da atenção nos experimentos de mapeamento genético tem sido concentrada em proteínas de sinalização da membrana, que são conhecidas por serem afetadas pelo etanol, bem como em constituintes proteicos das vias de recompensa no cérebro. Foram identificados polimorfismos associados a uma relativa insensibilidade ao álcool e, presumivelmente, a um maior risco de abuso em genes que codificam uma subunidade α do receptor de $GABA_A$, um receptor muscarínico M_2, um transportador de serotonina, adenililciclase e um canal de potássio. A ligação de um polimorfismo do gene de receptor de opioide e uma resposta atenuada à naltrexona levanta a possibilidade de uma farmacoterapia orientada por genótipo para a dependência de álcool.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR ÁLCOOL

Os indivíduos não tolerantes que consomem álcool em grandes quantidades desenvolvem efeitos típicos de superdosagem aguda de sedativo-hipnóticos, além dos efeitos cardiovasculares descritos anteriormente (vasodilatação, taquicardia) e irritação gastrintestinal. Como a tolerância não é absoluta, até mesmo indivíduos com dependência crônica podem sofrer intoxicação grave se for consumida uma quantidade suficiente de álcool.

Os objetivos mais importantes no tratamento da intoxicação aguda por álcool consistem em impedir a ocorrência de depressão respiratória grave e aspiração dos vômitos. Mesmo na presença de níveis sanguíneos muito altos de etanol, existe a probabilidade de sobrevida, contanto que os sistemas respiratório e cardiovascular possam ser sustentados. A concentração sanguínea média de álcool nos casos fatais é de mais de 400 mg/dL; entretanto, a dose letal varia, devido a graus variáveis de tolerância.

Com frequência, é necessário corrigir os desequilíbrios eletrolíticos, e as alterações metabólicas podem exigir tratamento da hipoglicemia e da cetoacidose com a administração de **glicose**. Administra-se **tiamina** para proteger contra a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Os pacientes desidratados e que apresentam vômitos também devem receber soluções eletrolíticas. Se o vômito for intenso, podem ser necessárias grandes quantidades de potássio, contanto que a função renal esteja normal.

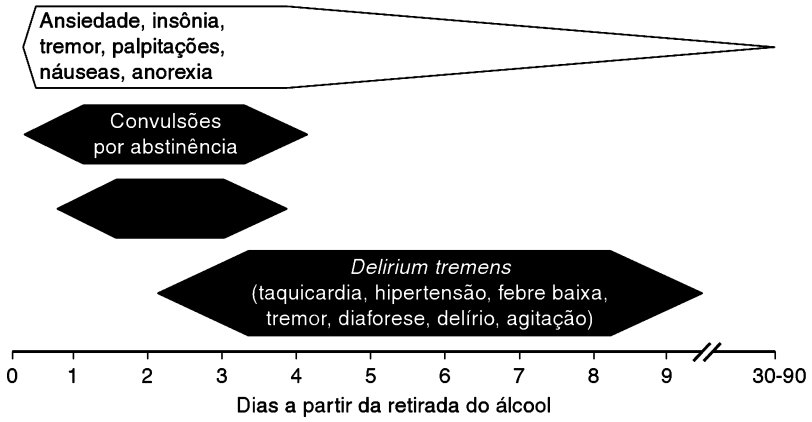


FIGURA 23-2 Sequência temporal de eventos durante a síndrome de abstinência de álcool. Os primeiros sinais e sintomas que se manifestam consistem em ansiedade, insônia, tremor, palpitações, náuseas e anorexia, bem como (nas síndromes graves) alucinações e convulsões. Costuma-se verificar o desenvolvimento de *delirium tremens* em 48 a 72 horas após a interrupção do consumo. Os primeiros sintomas (ansiedade, insônia, etc.) podem consistir em uma forma mais leve, por vários meses após a retirada do álcool.

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL

A retirada abrupta do álcool em um indivíduo com dependência leva a uma síndrome característica de agitação motora, ansiedade, insônia e redução do limiar convulsivo. Em geral, a gravidade da síndrome é proporcional ao grau e à duração do uso abusivo. Entretanto, esse quadro pode ser acentuadamente modificado pelo uso de outros sedativos, bem como por fatores associados (p. ex., diabetes, lesão). Em sua forma mais branda, a síndrome de abstinência de álcool com aumento do pulso e da pressão arterial, tremor, ansiedade e insônia ocorre em 6 a 8 horas após a interrupção do consumo (Figura 23-2). Em geral, esses efeitos diminuem em 1 a 2 dias, embora alguns deles, como a ansiedade e os transtornos do sono, possam ser observados em níveis decrescentes durantes vários meses. Em alguns casos, ocorrem reações agudas mais graves, e os pacientes apresentam risco de convulsões por abstinência ou alucinações durante os primeiros 1 a 5 dias de privação. A abstinência de álcool constitui uma das causas mais comuns de convulsões em adultos. Vários dias depois, os indivíduos podem desenvolver a síndrome de *delirium tremens*, caracterizada por delírio, agitação, instabilidade do sistema nervoso autônomo, febre baixa e diaforese.

O principal objetivo da terapia farmacológica no período de abstinência de álcool é a prevenção de convulsões, delírio e arritmias. O equilíbrio do potássio, do magnésio e do fosfato deve ser restaurado o mais rápido possível de acordo com a função renal. A terapia com tiamina é iniciada em todos os casos. Os indivíduos com abstinência leve não precisam de qualquer outra assistência farmacológica.

Nos casos mais graves, o tratamento farmacológico específico para a desintoxicação envolve dois princípios básicos: a substituição do álcool por um fármaco sedativo-hipnótico de ação prolongada e, em seguida, a redução gradual ("adelgaçando" ["tapering" no texto original]) da dose desse fármaco. Em virtude de sua ampla margem de segurança, os benzodiazepínicos são preferidos. A escolha de um agente específico dessa classe geralmente baseia-se em considerações farmacocinéticas ou econômicas. Os benzodiazepínicos de ação prolongada, incluindo o clordiazepóxido e o diazepam, têm a vantagem de exigir doses menos frequentes. Tendo em vista que seus metabólitos farmacologicamente ativos são eliminados de modo lento, os fármacos de ação prolongada promovem um efeito incorporado de adelgaçamento. Uma desvantagem desses fármacos reside no fato de que eles e seus metabólitos ativos podem acumular-se, particularmente em pacientes com comprometimento da função hepática. Os fármacos de ação curta, como o lorazepam e o oxazepam, são rapidamente convertidos em metabólitos hidrossolúveis inativos, que não irão se acumular, de modo que, por esse motivo, esses fármacos são particularmente úteis em casos de alcoolismo com doença hepática. Os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral nos casos leves ou moderados, ou por via parenteral em pacientes com reações de abstinência mais graves.

Após tratamento agudo da síndrome de abstinência de álcool, as medicações sedativo-hipnóticas devem ser reduzidas lentamente (adelgaçadas) no decorrer de várias semanas. A desintoxicação completa não é obtida com apenas alguns dias de abstinência. Podem ser necessários vários meses para a restauração da função normal do sistema nervoso, particularmente o sono.

TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Após desintoxicação, a terapia psicossocial em programas de reabilitação intensiva, com o paciente internado ou ambulatorial, serve como principal tratamento da dependência. Outros problemas psiquiátricos, mais comumente transtornos depressivos ou de ansiedade, com frequência coexistem com o alcoolismo e, se não forem tratados, podem contribuir para a tendência dos indivíduos desintoxicados de sofrer recidiva. O tratamento desses transtornos associados com aconselhamento e fármacos pode ajudar a diminuir a taxa de recidiva dos pacientes dependentes.

Três fármacos — o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato — têm aprovação da FDA para o tratamento adjuvante da dependência de álcool.

Naltrexona

A naltrexona, um antagonista dos opioides de ação relativamente longa, bloqueia os receptores opioides μ (ver Capítulo 31). Estudos em animais de laboratório sugeriram inicialmente uma

ligação entre o consumo de álcool e os opioides. A injeção de pequenas quantidades de opioides foi acompanhada de aumento no consumo de álcool, enquanto a administração de antagonistas dos opioides inibiu a autoadministração de álcool.

Em diversos estudos clínicos de curto prazo (12 a 16 semanas) controlados por placebo, foi constatado que a naltrexona, tanto isoladamente quanto em associação com aconselhamento comportamental, reduz a taxa de recidiva do consumo ou da dependência e diminui o desejo compulsivo de álcool, particularmente em pacientes com altas taxas de adesão ao fármaco. A naltrexona foi aprovada em 1994 pela FDA para o tratamento da dependência de álcool.

Em geral, a naltrexona é administrada uma vez ao dia em uma dose oral de 50 mg para o tratamento do alcoolismo. Uma formulação de liberação prolongada, administrada por injeção IM, uma vez a cada quatro semanas, também é efetiva. O fármaco pode causar hepatotoxicidade dependente da dose e deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de anormalidades discretas na atividade das aminotransferases séricas. A associação da naltrexona com o dissulfiram deve ser evitada, visto que ambos os fármacos são hepatotoxinas potenciais. A administração de naltrexona a pacientes com dependência física de opioides precipita uma síndrome de abstinência aguda, de modo que os pacientes devem estar livres de opioides antes de iniciar a terapia com naltrexona. A naltrexona também bloqueia os efeitos analgésicos terapêuticos de doses habituais de opioides.

Acamprosato

O acamprosato vem sendo usado na Europa há alguns anos para o tratamento da dependência de álcool e, em 2004, foi aprovado para essa indicação pela FDA. À semelhança do etanol, o acamprosato tem muitos efeitos moleculares, incluindo ações sobre os receptores de GABA, de glutamato, serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos. Provavelmente suas ações mais bem caracterizadas sejam as de um antagonista fraco dos receptores de NMDA e ativador dos receptores de $GABA_A$. Em estudos clínicos conduzidos na Europa, o acamprosato reduziu as taxas de recidiva a curto e longo prazo (mais de seis meses) quando associado com psicoterapia. Em um estudo clínico norte-americano de grande porte, que comparou o acamprosato com a naltrexona e com a terapia combinada com acamprosato e naltrexona (o estudo COMBINE), o acamprosato não demonstrou um efeito estatisticamente significativo como única medicação ou em associação à naltrexona.

O acamprosato é administrado como 1 a 2 comprimidos de 333 mg, de revestimento entérico, três vezes ao dia. O fármaco é pouco absorvido, e o alimento reduz ainda mais sua absorção. O acamprosato é amplamente distribuído, com eliminação renal, e não parece participar de interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em efeitos gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e exantema. Não deve ser usado em pacientes com comprometimento renal grave.

Dissulfiram

O dissulfiram provoca extremo desconforto em pacientes que consomem bebidas alcoólicas. Esse fármaco tem pouco efeito como única medicação; entretanto, ocorrem rubor, cefaleia pulsátil, náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão e confusão em poucos minutos após o consumo de álcool por um indivíduo em uso de dissulfiram. Os efeitos podem durar 30 minutos nos casos leves ou várias horas nos casos graves. O dissulfiram atua ao inibir a aldeído-desidrogenase. Por conseguinte, o álcool é metabolizado normalmente, porém ocorre acúmulo de acetaldeído.

O dissulfiram sofre absorção rápida e completa pelo trato gastrintestinal, entretanto é necessário um período de 12 horas para que ocorra sua ação integral. A taxa de eliminação é lenta, de modo que sua ação pode persistir por vários dias após a última dose. O dissulfiram inibe o metabolismo de muitos outros agentes terapêuticos, incluindo fenitoína, anticoagulantes orais e isoniazidas. O fármaco não deve ser administrado com medicações que contenham álcool, incluindo medicações vendidas sem receita médica, como aquelas listadas na Tabela 63-3. O dissulfiram pode provocar pequenas elevações nas provas de função hepática. Sua segurança durante a gravidez não foi demonstrada.

Como a adesão à terapia com dissulfiram é baixa, e como as evidências de sua eficácia a partir dos estudos clínicos realizados são fracas, esse fármaco não é mais comumente usado.

Outros fármacos

Vários outros fármacos demonstraram ser eficazes na manutenção da abstinência e na redução do desejo compulsivo no alcoolismo crônico, embora nenhum tenha sido aprovado pela FDA para esse uso. Esses fármacos incluem a ondansetrona, um antagonista do receptor de serotonina 5-HT_3 (ver Capítulos 16, 62); o topiramato, um fármaco usado para crises parciais e tônico-clônicas generalizadas (ver Capítulo 24), e o baclofeno, um antagonista dos receptores de $GABA_B$, usado como espasmolítico (ver Capítulo 27). Com base em evidências de sistemas de modelos, esforços têm sido feitos para explorar agentes capazes de modular os receptores de canabinoides CB1, os receptores do fator de liberação de corticotropina e os sistemas de receptores de GABA, bem como vários outros alvos possíveis. Foi constatado que o rimonabanto, um antagonista do receptor CB1, suprime os comportamentos associados ao álcool em modelos animais, e esse fármaco está sendo testado em estudos clínicos de alcoolismo.

■ FARMACOLOGIA DE OUTROS ALCOÓIS

Outros alcoóis relacionados com o etanol têm amplas aplicações como solventes industriais e, em certas ocasiões, provocam intoxicação grave. Entre eles, o metanol e o etilenoglicol constituem duas das causas mais comuns de intoxicação.

METANOL

O metanol (álcool metílico, álcool de madeira) é amplamente usado na produção industrial de compostos orgânicos sintéticos e como constituinte de muitos solventes comerciais. Em casa, o metanol costuma ser encontrado na forma de "calor enlatado" (no original *canned heat* [combustível para cozinhar]) ou em produtos para lavar para-brisas. As intoxicações ocorrem por ingestão acidental de produtos contendo metanol, ou quando ele é ingerido erroneamente como substituto do etanol.

O metanol pode ser absorvido por meio da pele ou do trato respiratório ou gastrintestinal; em seguida, distribui-se pela água corporal. O principal mecanismo de eliminação do metanol nos seres humanos consiste em sua oxidação a formaldeído, ácido fórmico e CO_2 (Figura 23-3).

As espécies animais exibem uma grande variabilidade nas doses letais médias de metanol. A suscetibilidade específica dos

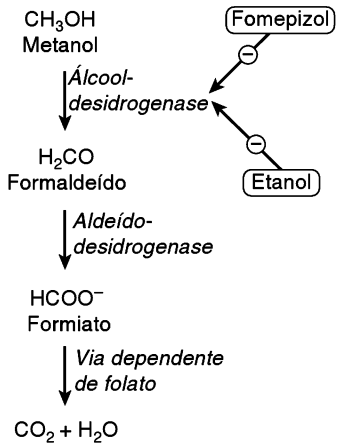


FIGURA 23-3 O metanol é convertido nos metabólitos tóxicos, o formaldeído e o formiato, pela álcool-desidrogenase e pela aldeído-desidrogenase. Ao inibir a álcool-desidrogenase, o fomepizol e o etanol reduzem a formação de metabólitos tóxicos.

seres humanos à toxicidade do metanol deve-se a seu metabolismo a formiato e formaldeído, e não ao próprio metanol. Como a conversão do metanol em seus metabólitos tóxicos é relativamente lenta, com frequência observa-se uma demora de 6 a 30 horas antes do aparecimento de toxicidade grave.

Os achados físicos na intoxicação inicial por metanol em geral são inespecíficos, como embriaguez, gastrite e, possivelmente, elevação do hiato osmolar (ver Capítulo 58). Nos casos graves, o odor do formaldeído pode estar presente no ar expirado ou na urina. Depois de um tempo, o sintoma mais característico da intoxicação por metanol — distúrbio visual — ocorre com acidose metabólica com hiato aniônico. O distúrbio visual costuma ser descrito como "estar em uma tempestade de neve" e pode evoluir para a cegueira. Algumas vezes, podem ser detectadas alterações da retina ao exame, porém estas costumam ocorrer tardiamente. O desenvolvimento de bradicardia, o coma prolongado, as convulsões e a acidose resistente indicam prognóstico reservado. A causa de morte nos casos fatais consiste em súbita cessação da respiração. Uma concentração sérica de metanol acima de 20 mg/dL justifica a necessidade de tratamento, e uma concentração acima de 50 mg/dL é considerada grave o suficiente para exigir hemodiálise. Os níveis séricos de formiato constituem uma melhor indicação da patologia clínica, porém não estão amplamente disponíveis.

O tratamento inicial para a intoxicação por metanol, a exemplo de todas as situações de intoxicação críticas, consiste em suporte da respiração. Existem três modalidades específicas de tratamento para a intoxicação grave por metanol: a supressão do metabolismo a produtos tóxicos pela álcool-desidrogenase, a hemodiálise para aumentar a remoção de metanol e seus produtos tóxicos e a alcalinização para neutralizar a acidose metabólica.

A principal enzima responsável pela oxidação do metanol no fígado é a álcool-desidrogenase (Figura 23-3). O **fomepizol**, um inibidor da álcool-desidrogenase, está aprovado para o tratamento da intoxicação por metanol e etilenoglicol. Esse inibidor é administrado por via intravenosa, em uma dose de ataque de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg a cada 12 horas durante 48 horas e, a seguir, 15 mg/kg a cada 12 horas subsequentemente, até o nível sérico de metanol cair abaixo de 20 a 30 mg/dL. O aumento da dose depois de 48 horas baseia-se na evidência de que o fomepizol induz rapidamente seu próprio metabolismo pelo sistema citocromo P450. Os pacientes submetidos a hemodiálise recebem fomepizol com mais frequência (seis horas após a dose de ataque e, posteriormente, a cada quatro horas). O fomepizol parece ser seguro durante o curto período durante o qual é administrado para o tratamento da intoxicação por metanol ou etilenoglicol. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em queimação no local de infusão, cefaleia, náusea e tontura. O etanol por via intravenosa constitui uma alternativa ao fomepizol, pois tem maior afinidade do que o metanol pela álcool-desidrogenase e, por conseguinte, a saturação da enzima com etanol diminui a produção de formiato. O etanol é administrado por via intravenosa como tratamento para a intoxicação por metanol e etilenoglicol. As características do metabolismo do etanol são dependentes da dose e a variabilidade desse metabolismo exigem monitoração frequente dos níveis sanguíneos de etanol para assegurar uma concentração apropriada do álcool.

Nos casos de intoxicação grave, a hemodiálise (discutida no Capítulo 58) pode ser usada para eliminar tanto o metanol quanto o formiato do sangue. Duas outras medidas são comumente adotadas. Devido à ocorrência de acidose metabólica profunda na intoxicação por metanol, o tratamento com bicarbonato é, com frequência, necessário. Como os sistemas dependentes de folato são responsáveis pela oxidação do ácido fórmico a CO_2 nos seres humanos (Figura 23-3), o ácido folínico e o ácido fólico costumam ser administrados a pacientes intoxicados por metanol, embora isso nunca tenha sido totalmente testado em estudos clínicos.

ETILENOGLICOL

Os alcoóis poli-hídricos, como o etilenoglicol (CH_2OHCH_2OH), são usados como permutadores de calor, em formulações anticongelantes e como solventes industriais. As crianças pequenas e os animais algumas vezes são atraídos pelo sabor doce do etilenoglicol; é raro ocorrer ingestão intencional como substituto do etanol ou em tentativa de suicídio. Embora seja relativamente inócuo e eliminado pelo rim, o etilenoglicol é metabolizado a aldeídos tóxicos e oxalatos.

Ocorrem três estágios na superdosagem de etilenoglicol. No decorrer das primeiras horas após sua ingestão, ocorre excitação transitória, seguida de depressão do SNC. Depois de um período de 4 a 12 horas, verifica-se o desenvolvimento de acidose metabólica grave, devido ao acúmulo de metabólitos ácidos e lactato. Por fim, a deposição de oxalato nos túbulos renais é seguida de insuficiência renal tardia. O reconhecimento de acidose com hiato aniônico, hiato osmolar e cristais de oxalato na urina de um paciente sem sintomas visuais é essencial para o estabelecimento do diagnóstico de intoxicação por etilenoglicol.

À semelhança da intoxicação por metanol, a administração precoce de fomepizol constitui o tratamento-padrão para a intoxicação por etilenoglicol. O tratamento intravenoso com fomepizol é iniciado imediatamente, conforme descrito para a intoxicação por metanol, e continuado até que a concentração sérica de etilenoglicol do paciente caia abaixo do limiar tóxico (20 a 30 mg/dL). A administração intravenosa de etanol constitui uma alternativa ao fomepizol na intoxicação por etilenoglicol. A hemodiálise remove efetivamente o etilenoglicol e seus metabólitos tóxicos, sendo recomendada para pacientes com concentração sérica de etilenoglicol acima de 50 mg/dL, acidose metabólica significativa e comprometimento renal significativo. O fomepizol tem reduzido a necessidade de hemodiálise, particularmente em pacientes com acidose menos grave e função renal intacta.

RESUMO Os alcoóis e drogas associados

Subclasse	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ALCOÓIS			
• Etanol	Múltiplos efeitos nos receptores de neurotransmissores, canais iônicos e vias de sinalização	Antídoto na intoxicação por metanol e etilenoglicol	Metabolismo de ordem zero • a duração depende da dose • *Toxicidade*: Agudamente, depressão do SNC e insuficiência respiratória • cronicamente, lesão de muitos sistemas, incluindo fígado, pâncreas, trato gastrintestinal e SNC e periférico • *Interações*: Induz a CYP2E1 • conversão aumentada do paracetamol em metabólito tóxico
• *Metanol: A intoxicação resulta em níveis tóxicos de formiato, que provocam distúrbio visual característico, com coma, convulsões, acidose e morte por insuficiência respiratória.*			
• *Etilenoglicol: A intoxicação produz aldeídos tóxicos e oxalatos, causando lesão renal e acidose grave.*			
FÁRMACOS USADOS NA ABSTINÊNCIA AGUDA DE ETANOL			
• Benzodiazepínicos (p. ex., clordiazepóxido, diazepam, lorazepam)	Agonistas dos receptores de BDZ que facilitam a ativação dos receptores de $GABA_A$ mediada pelo GABA	Prevenção e tratamento da síndrome aguda de abstinência de etanol	Ver Capítulo 22
• Tiamina (vitamina B_1)	Vitamina essencial necessária para a síntese da coenzima pirofosfato de tiamina	Administrada a pacientes com suspeita de alcoolismo (que exibem intoxicação aguda por álcool ou síndrome de abstinência de álcool) para evitar a síndrome de Wernicke-Korsakoff	Administrada por via parenteral • *Toxicidade*: Nenhuma • *Interações*: Nenhuma
FÁRMACOS USADOS NO ALCOOLISMO CRÔNICO			
• Naltrexona	Antagonista não seletivo competitivo dos receptores de opioide	Risco reduzido de recidiva em indivíduos com alcoolismo	Disponível em formulação oral ou parenteral de ação prolongada • *Toxicidade*: Efeitos gastrintestinais e toxicidade hepática; precipita uma reação de abstinência em indivíduos com dependência física de opioides e impede o efeito analgésico de opioides
• Acamprosate	Antagonista do receptor de NMDA pouco elucidado e efeitos agonistas no receptor de $GABA_A$	Risco reduzido de recidiva em indivíduos com alcoolismo	*Toxicidade*: Efeitos gastrintestinais e exantema
• Dissulfiram	Inibe a aldeídodesidrogenase, resultando em acúmulo de aldeído durante a ingestão de etanol	Impede o consumo de álcool em indivíduos com dependência de álcool	*Toxicidade*: Pouco efeito isoladamente, porém com ocorrência de rubor, cefaleia, náuseas, vômitos e hipotensão graves e potencialmente perigosos quando associado com etanol
FÁRMACOS USADOS NA TOXICIDADE AGUDA POR METANOL OU ETILENOGLICOL			
• Fomepizol	Inibe a álcool-desidrogenase, impede a conversão do metanol e do etilenoglicol em metabólitos tóxicos	Intoxicação por metanol e etilenoglicol	Fármaco órfão • *Toxicidade*: Cefaleia, náuseas, tonturas, reações alérgicas raras
• *Etanol: Maior afinidade do que o metanol ou o etilenoglicol pela álcooldesidrogenase; usado para reduzir o metabolismo do metanol e do etilenoglicol a produtos tóxicos.*			

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME AGUDA DE ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL (ver também Capítulo 22 para outros benzodiazepínicos)

Cloridrato de clordiazepóxido
Oral: comprimidos de 5, 10, 25 mg

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg; soluções de 1, 5 mg/mL
Retal: gel de 2,5; 10, 20 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Lorazepam
Oral: comprimidos de 0,5, 1, 2 mg; soluções de 2 mg/mL
Parenteral: 2, 4 mg/mL para injeção

Oxazepam
Oral: cápsulas de 10, 15, 30 mg

Tiamina
Oral: comprimidos ou cápsulas de 50, 100, 250, 500 mg
Parenteral: 100 mg/mL para injeção

FÁRMACOS PARA A PREVENÇÃO DO USO ABUSIVO DE ÁLCOOL

Acamprosato de cálcio
Oral: comprimidos de liberação tardia de 333 mg

Cloridrato de naltrexona
Oral: comprimidos de 50 mg
Parenteral (Vivitrol): 380 mg para injeção IM uma vez por mês

Dissulfiram
Oral: comprimidos de 250, 500 mg

FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR METANOL OU ETILENOGLICOL

Etanol
Parenteral: etanol a 5 ou 10% e soro glicosado a 5% para infusão IV

Fomepizol
Parenteral: concentrado de 1 g/mL para injeção IV

REFERÊNCIAS

Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Engl J Med 2008;359:715.

Anton RF et al.: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: The COMBINE study: A randomized controlled trial. JAMA 2006;295:2003.

Brent J: Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med 2009;360:2216.

Brodie MS et al.: Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:1625.

CDC Fetal Alcohol Syndrome Website: http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/

Chen YC et al.: Polymorphism of ethanol-metabolism genes and alcoholism: Correlation of allelic variations with the pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. Chem Biol Interact 2009;178:2.

Colombo G et al.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist, rimonabant, as a promising pharmacotherapy for alcohol dependence: Preclinical evidence. Mol Neurobiol 2007;36:102.

Crabbe JC et al.: Alcohol-related genes: Contributions from studies with genetically engineered mice. Addict Biol 2006;11:195.

Das SK, Vasudevan DM: Alcohol-induced oxidative stress. Life Sci 2007; 81:177.

Edenberg HJ: The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. Alcohol Res Health 2007; 30:5.

Heilig M, Egli M: Pharmacologic treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. Pharmacol Ther 2006;111:855.

Johnson BA: Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol 2008;75:34.

Lepik KJ et al.: Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: A comparison of ethanol and fomepizole. Ann Emerg Med 2009;53:439.

Lieber CS: Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 1995;333:1058.

Lobo IA, Harris RA: GABA(A) receptors and alcohol. Pharmacol Biochem Behav 2008;90:90.

Mayfield RD, Harris RA, Schuckit MA: Genetic factors influencing alcohol dependence. Br J Pharmacol 2008;154:275.

McIntire SL: Ethanol. WormBook 2010;29:1.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Website: http://www.niaaa.nih.gov/

Olson KR et al. (editors): *Poisoning and Drug Overdose,* 5th ed. McGraw-Hill, 2006.

Shuckit MA: Alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:492.

Shuckit MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment,* 6th ed. Springer, 2006.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N: Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001867.

Tetrault JM, O'Connor PG: Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. Crit Care Clin 2008;24:767.

Wolf FW, Heberlein U: Invertebrate models of drug abuse. J Neurobiol 2003;54:161.

You M, Crabb DW: Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287:G1.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse rapaz apresenta os sinais e sintomas clássicos de intoxicação aguda por álcool, que é confirmada pela concentração sanguínea de álcool. Com base na descrição do caso, não está claro se o paciente era tolerante aos efeitos do álcool, porém a concentração em seu sangue estava dentro da faixa letal para um indivíduo não tolerante. É provável que a morte tenha resultado de colapso respiratório e cardiovascular antes do atendimento, sendo o quadro complicado por pneumonite química em consequência da aspiração do vômito. O tratamento da intoxicação aguda por álcool consiste em assistência de suporte-padrão das vias respiratórias, respiração e circulação (ver Capítulo 58). Deveria ter sido obtido um acesso intravenoso para administração de glicose e tiamina, bem como de outros eletrólitos e vitaminas. Se um indivíduo jovem e previamente saudável receber assistência médica a tempo, é provável que os cuidados de suporte sejam muito efetivos. Com a recuperação do paciente, é importante estar atento para os sinais e sintomas da síndrome de abstinência de álcool.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

24

Fármacos anticonvulsivantes

Roger J. Porter, M.D., e Brian S. Meldrum, M.B., Ph.D.

ESTUDO DE CASO*

Uma mulher de 23 anos de idde chega ao consultório para revisão das medicações anticonvulsivantes. Há sete anos, essa mulher jovem e saudável nos demais aspectos sofreu uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG) em casa. Ela foi levada imediatamente ao serviço de emergência, ocasião na qual estava consciente, porém com queixa de cefaleia. O neurologista que a atendeu prescreveu levetiracetam, 500 mg duas vezes ao dia. Quatro dias depois, o eletroencefalograma (EEG) revelou raras ondas pontiagudas na região temporal direita. A ressonância magnética (RM) foi normal. Um ano depois desse episódio, um novo EEG permaneceu inalterado, e a dose de levetiracetam foi aumentada gradualmente até 1.000 mg duas vezes ao dia. A paciente não apresentou efeitos colaterais significativos com essa dose. Aos 21 anos, sofreu uma segunda CTCG enquanto estava na faculdade; uma entrevista posterior com sua colega de quarto na época revelou uma história de dois episódios recentes de alteração da consciência de 1 a 2 minutos, com estalar dos lábios (crises parciais complexas). Outro EEG realizado revelou espículas ocasionais na região temporal direita. A lamotrigina foi gradualmente acrescentada ao esquema, em uma dose de 200 mg duas vezes ao dia. Desde então, a paciente não tem apresentado qualquer crise durante quase dois anos; entretanto, ela chega hoje ao consultório para uma revisão das medicações. A suspensão gradual do levetiracetam é planejada se a paciente continuar sem crise por outro ano, embora sempre exista o risco de crises recorrentes com a interrupção das medicações.

Cerca de 1% da população mundial tem epilepsia, o segundo transtorno neurológico mais comum depois do acidente vascular encefálico. Embora a terapia-padrão permita o controle das convulsões em 80% desses pacientes, milhões (500.000 pessoas apenas nos Estados Unidos) apresentam epilepsia não controlada. A epilepsia é um complexo sintomático heterogêneo — um distúrbio crônico caracterizado por convulsões recorrentes. As convulsões são episódios de duração limitada de disfunção cerebral, que resultam da descarga anormal dos neurônios cerebrais. As causas das convulsões são numerosas e incluem uma variedade completa de doenças neurológicas — desde infecção até neoplasia e traumatismo cranioencefálico. Em alguns subgrupos, foi comprovado que a hereditariedade é um fator predominante. Foi constatado que defeitos isolados de genes, em geral de natureza autossômica dominante envolvendo genes que codificam canais iônicos regulados por voltagem ou receptores de $GABA_A$, são responsáveis por um pequeno número de casos de epilepsia generalizada familiar. Comumente, uma família apresenta múltiplas síndromes de epilepsia, incluindo, por exemplo, convulsões febris, crises de ausência e epilepsia mioclônica juvenil.

Os fármacos anticonvulsivantes descritos neste capítulo também são usados em pacientes com convulsões febris ou com convulsões que ocorrem como parte de uma doença aguda, como a meningite. O termo "epilepsia" não costuma ser aplicado a esses pacientes, a não ser que se observe o desenvolvimento posterior de convulsões crônicas. Em certas ocasiões, as convulsões são causadas por um distúrbio metabólico ou tóxico agudo subjacente, e, nesse caso, a terapia apropriada deve ser direcionada para a anormalidade específica, como, por exemplo, hipocalcemia. Entretanto, na maioria dos casos de epilepsia, a escolha da medicação depende da classificação empírica da convulsão.

Desenvolvimento de fármacos para a epilepsia

Durante um longo tempo, acreditou-se que um único **fármaco antiepiléptico** (**FAE**) pudesse ser desenvolvido para o tratamento de todas as formas de epilepsia. Entretanto, as causas da epilepsia são extremamente diversas e compreendem defeitos

* A descrição desse caso inclui as respostas às perguntas implícitas relacionadas com a terapia.

TABELA 24-1 Classificação dos tipos de convulsões

Crises parciais
Crises parciais simples
Crises parciais complexas
Crises parciais secundariamente generalizadas
Crises generalizadas
Crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal)
Crises de ausência (pequeno mal)
Crises tônicas
Crises atônicas
Crises clônicas e mioclônicas
Espasmos infantis[1]

[1] Uma síndrome epiléptica, mais do que um tipo específico de convulsão; os fármacos úteis nos espasmos infantis serão revisados separadamente.

genéticos e de desenvolvimento, bem como processos infecciosos, doenças traumáticas e neoplásicas degenerativas. Até o momento, a terapia farmacológica demonstra pouca evidência de especificidade etiológica. Existe alguma especificidade de acordo com o tipo de convulsão (Tabela 24-1), o que é mais claramente observado com as crises generalizadas do tipo ausência. Essas crises costumam ocorrer com descargas de pico-e-onda de 2 a 3 Hz no EEG, respondendo à etossuximida e ao valproato, mas podendo ser exacerbadas pela fenitoína e carbamazepina. Os fármacos que atuam seletivamente nas crises de ausência podem ser identificados por triagens em animais, usando as crises clônicas por pentilenotetrazol em camundongos ou ratos, ou camundongos mutantes apresentando episódios semelhantes à ausência (os denominados mutantes letárgicos, que "andam no mundo da lua" ou cambaleantes). Por outro lado, o teste com **eletrochoque máximo** (**ECM**), com supressão da fase extensora tônica, identifica fármacos, como a fenitoína, a carbamazepina e a lamotrigina, que são ativos contra crises tônico-clônicas generalizadas e crises parciais complexas. O uso do teste com ECM como principal triagem inicial para novos fármacos levou predominantemente à identificação de fármacos com um mecanismo de ação que envolve a inativação prolongada do canal de Na^+ regulado por voltagem. As convulsões límbicas induzidas em ratos pelo processo de ignição elétrica (que envolve episódios repetidos de estimulação elétrica focal) provavelmente forneçam uma melhor triagem para prever a eficácia nas crises parciais complexas.

Os fármacos anticonvulsivantes existentes fornecem um controle adequado das convulsões em cerca de dois terços dos pacientes. A denominada "resistência a fármacos" pode ser observada desde o início da terapia ou pode surgir depois de um período de tratamento relativamente bem-sucedido. Várias explicações estão sendo procuradas em termos de dificuldade de acesso dos fármacos aos sítios-alvo ou insensibilidade das moléculas-alvo a esses fármacos. Nas crianças, algumas síndromes convulsivantes graves, associadas à lesão cerebral progressiva, são muito difíceis de tratar. Nos adultos, algumas crises focais mostram-se refratárias às medicações. Algumas delas, particularmente no lobo temporal, são acessíveis à ressecção cirúrgica. Parte da população resistente a fármacos pode responder à **estimulação do nervo vago** (**ENV**), um tratamento não farmacológico para a epilepsia, hoje amplamente aprovado para tratar pacientes com crises parciais. A ENV está indicada para casos refratários ou para pacientes nos quais os fármacos anticonvulsivantes sejam pouco tolerados. São implantados eletrodos de estimulação no nervo vago esquerdo, e o marca-passo é implantado na parede torácica ou na axila. O uso desse dispositivo pode permitir o controle das convulsões com doses mais baixas de fármacos. Outros dispositivos, que utilizam vários paradigmas de estimulação elétrica, encontram-se em fase de desenvolvimento clínico.

Novos fármacos anticonvulsivantes estão sendo pesquisados não apenas por meio dos testes de triagem citados anteriormente, mas também por abordagens mais direcionadas. Estão sendo pesquisados compostos capazes de atuar por um de três mecanismos: (1) aumento da transmissão GABAérgica (inibitória), (2) diminuição da transmissão excitatória (em geral glutamatérgica) ou (3) modificação das condutâncias iônicas. Os efeitos pré-sinápticos sobre a liberação de transmissores parecem particularmente importantes, e são conhecidos alguns alvos moleculares, como, por exemplo, SV_2A (ver adiante).

Embora seja amplamente reconhecido que os fármacos anticonvulsivantes atuais são mais paliativos do que curativos, as estratégias bem-sucedidas para a identificação de fármacos modificadores da doença ou que impeçam a epileptogênese demonstraram ser difíceis de alcançar. Os alvos neuronais dos fármacos anticonvulsivantes atuais e potenciais incluem as sinapses tanto excitatórias quanto inibitórias. A Figura 24-1 mostra uma sinapse glutamatérgica (excitatória), enquanto a Figura 24-2 indica alvos em uma sinapse GABAérgica (inibitória).

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Química

Até 1990, cerca de 16 fármacos anticonvulsivantes estavam disponíveis, dos quais 13 podem ser classificados em cinco grupos químicos muito semelhantes: barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinedionas, succinimidas e acetilureias. Esses grupos compartilham uma estrutura em anel heterocíclico semelhante, com uma variedade de substituintes (Figura 24-3). Para os fármacos que apresentam essa estrutura básica, os substituintes no anel heterocíclico determinam a classe farmacológica, anti-ECM ou antipentilenotetrazol. Alterações muito pequenas na estrutura podem modificar drasticamente o mecanismo de ação e as propriedades clínicas do composto. Os fármacos remanescentes nesse grupo mais antigo — carbamazepina, ácido valproico e benzodiazepínicos — são estruturalmente diferentes, bem como os compostos mais recentes comercializados desde 1990, isto é, eslicarbazepina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, rufinamida, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida.

Farmacocinética

Os fármacos anticonvulsivantes exibem muitas propriedades farmacocinéticas semelhantes — mesmo aqueles cujas propriedades estruturais e químicas são bem diversas — visto que a

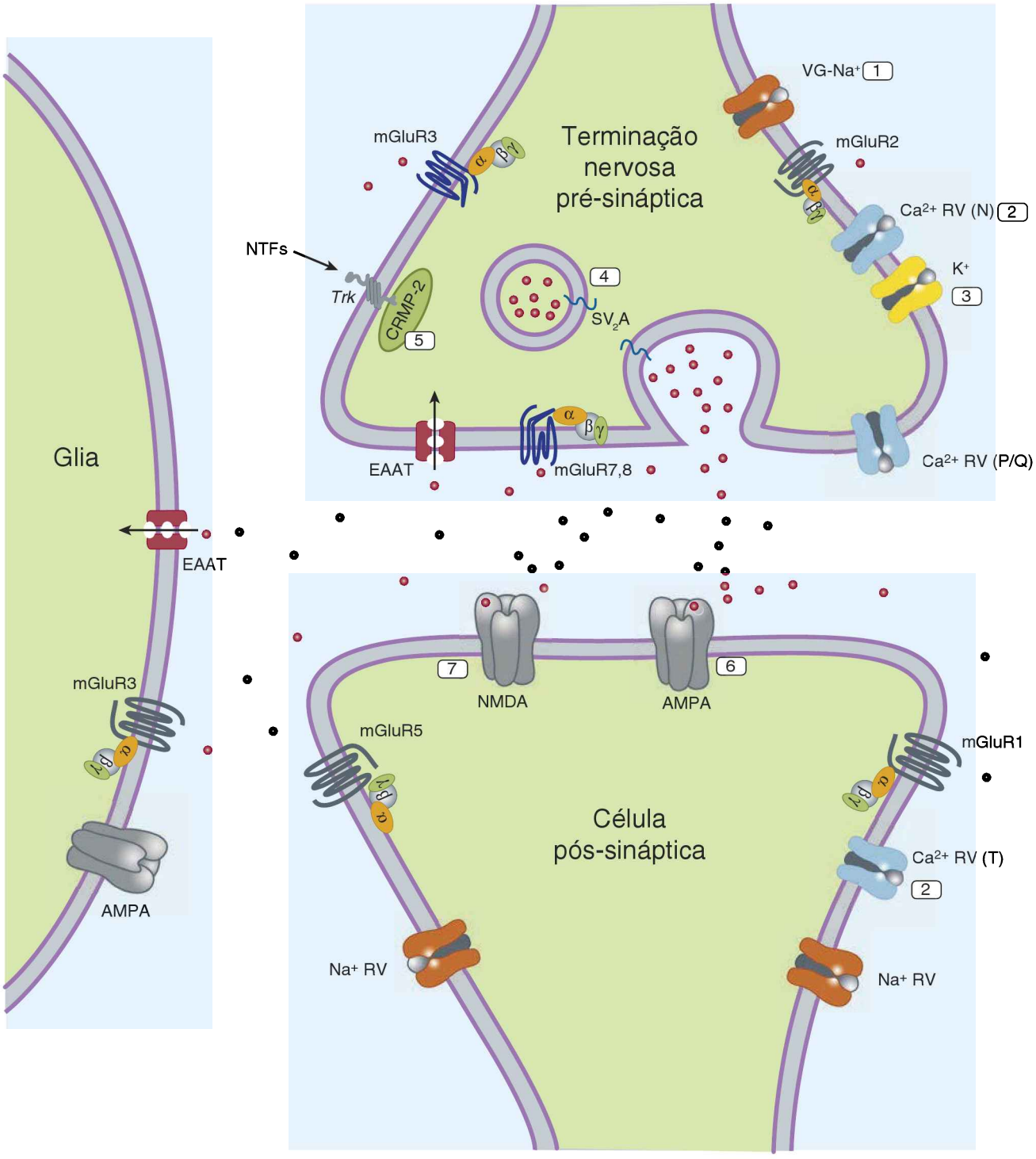


FIGURA 24-1 Alvos moleculares dos fármacos anticonvulsivantes na sinapse excitatória glutamatérgica. Os alvos pré-sinápticos que diminuem a liberação de glutamato incluem: 1, canais de Na^+ regulados por voltagem (RV) (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina e lacosamida); 2, canais de Ca^{2+} RV (etossuximida, lamotrigina, gabapentina e pregabalina); 3, canais de K^+ (retigabina), proteínas vesiculares sinápticas; 4, SV_2A (levetiracetam); e 5, CRMP-2, proteína mediadora da resposta de colapsina 2 (lacosamida). Os alvos pós-sinápticos incluem 6, receptores de AMPA (bloqueados por fenobarbital, topiramato e lamotrigina), e 7, receptores de NMDA (bloqueados pelo felbamato). EAAT, transportador de aminoácidos excitatórios, de *excitatory amino acid transporter*. Os pontos vermelhos representam o glutamato.

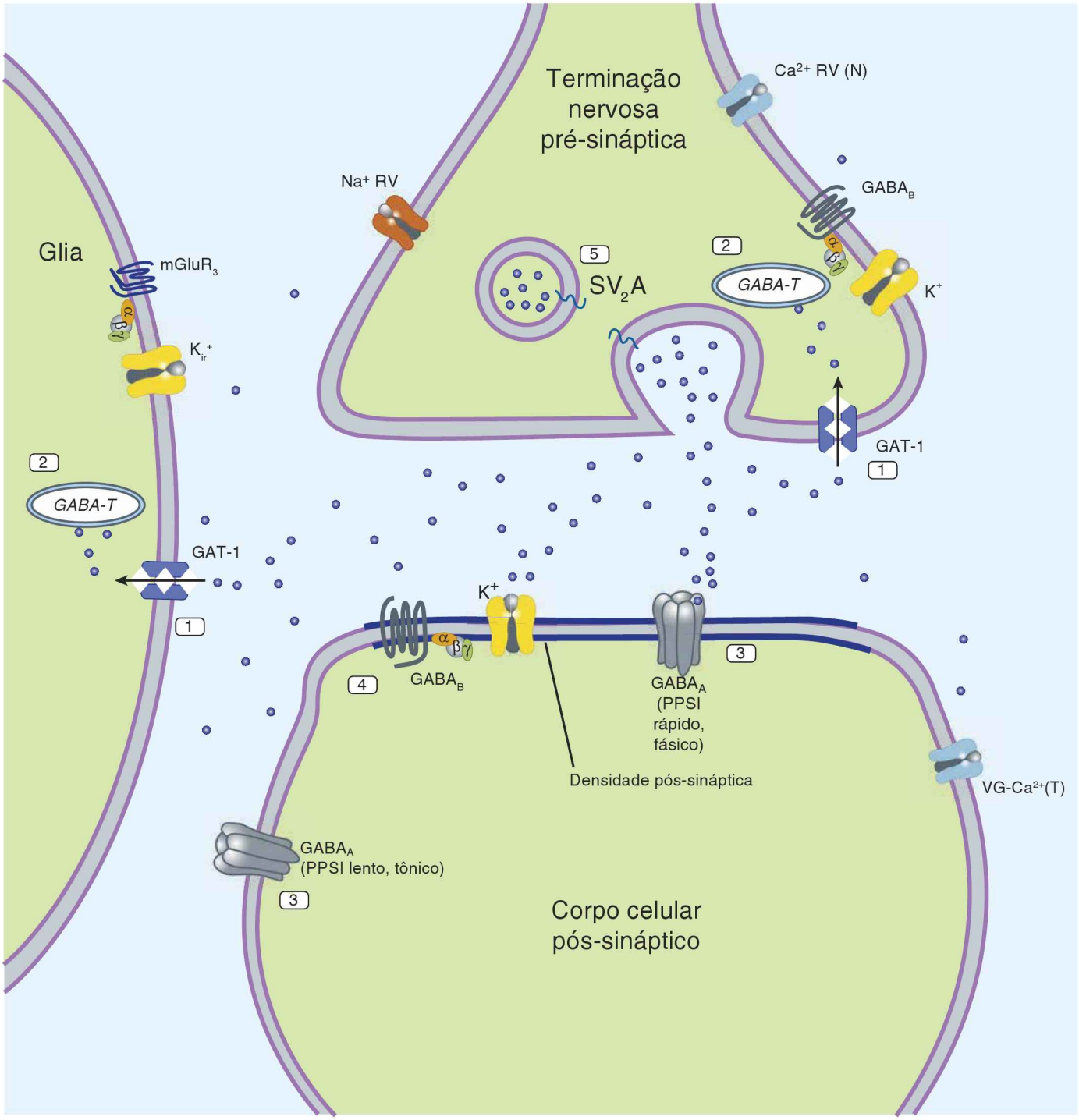


FIGURA 24-2 Alvos moleculares dos fármacos anticonvulsivantes na sinapse inibitória GABAérgica. Incluem alvos "específicos": 1, transportadores de GABA (particularmente GAT-1, tiagabina); 2, GABA-transaminase (GABA-T, vigabatrina); 3, receptores de $GABA_A$ (benzodiazepínicos); potencialmente, 4, receptores de $GABA_B$; e 5, proteínas vesiculares sinápticas (SVA_2). Os efeitos também podem ser mediados por alvos "inespecíficos", como canais iônicos regulados por voltagem (RV) e proteínas sinápticas. PPSI, potencial pós-sináptico inibitório. Os pontos azuis representam o GABA.

maioria foi selecionada para atividade oral, e todos devem penetrar no sistema nervoso central. Embora muitos desses compostos sejam apenas ligeiramente solúveis, a absorção é, em geral, satisfatória, e 80 a 100% da dose alcançam a circulação. A maioria dos fármacos anticonvulsivantes (diferentes da fenitoína, da tiabagina e do ácido valproico) não se liga fortemente às proteínas plasmáticas.

Os fármacos anticonvulsivantes são depurados principalmente por mecanismos hepáticos, embora tenham uma baixa razão de extração (ver Capítulo 3). Muitos são convertidos em metabólitos ativos, que também são depurados pelo fígado. Esses agentes são predominantemente distribuídos na água corporal total. A depuração plasmática é relativamente lenta; por conseguinte, muitos anticonvulsivantes são considerados

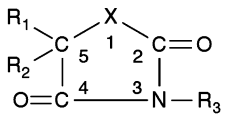


FIGURA 24-3 Estrutura em anel heterocíclico anticonvulsivante. O X varia da seguinte maneira: derivados da hidantoína, –N–; barbitúricos, –C–N–; oxazolidinedionas, –O–; succinimidas, –C–; acetilureias, $–NH_2$ (N conectado ao C_2). R_1, R_2 e R_3 variam dentro de cada subgrupo.

de ação média a longa. Alguns apresentam meias-vidas de mais de 12 horas. Muitos dos anticonvulsivantes mais antigos são potentes indutores da atividade das enzimas microssômicas hepáticas. A adesão do paciente ao tratamento é melhor com a administração menos frequente; por conseguinte, as formulações de liberação prolongada, que possibilitam a administração uma ou duas vezes ao dia, podem oferecer uma vantagem.

FÁRMACOS USADOS NAS CRISES PARCIAIS E NAS CRISES TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS

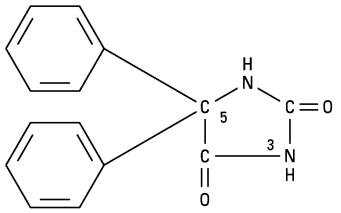
Os principais fármacos clássicos para crises parciais e tônico-clônicas generalizadas são a fenitoína (e congêneres), a carbamazepina, o valproato e os barbitúricos. Entretanto, a disponibilidade de fármacos mais recentes — eslicarbazepina, lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, topiramato, vigabatrina, lacosamida e zonisamida — está modificando a prática clínica nos países onde esses compostos estão disponíveis. A próxima seção deste capítulo fornece uma descrição dos principais fármacos dentro de uma perspectiva histórica e estrutural. Os fatores envolvidos na escolha clínica dos fármacos são considerados na última seção do capítulo.

FENITOÍNA

A fenitoína é o anticonvulsivante não sedativo mais antigo, introduzido em 1938, após uma avaliação sistemática de compostos como o fenobarbital, que alteravam as convulsões eletricamente induzidas em animais de laboratório. Durante décadas, foi conhecida como **difenil-hidantoína**.

Química

A fenitoína é uma hidantoína difenil-substituída, cuja estrutura está ilustrada adiante. Têm propriedades muito menos sedativas do que os compostos com substituintes alquil na posição 5. Um profármaco mais solúvel da fenitoína, a **fosfenitoína**, está disponível para uso parenteral; esse composto de éster fosfato é rapidamente convertido em fenitoína no plasma.



Fenitoína

Mecanismo de ação

A fenitoína exerce efeitos importantes em vários sistemas fisiológicos. Ela altera a condutância de Na^+, K^+ e Ca^{2+}, os potenciais de membrana e as concentrações de aminoácidos bem como os neurotransmissores norepinefrina (noradrenalina), acetilcolina e ácido γ-aminobutírico (GABA). Estudos realizados com neurônios em cultura celular mostram que a fenitoína bloqueia o disparo repetitivo de alta frequência sustentado dos potenciais de ação (Figura 24-4). Esse efeito é observado com concentrações terapeuticamente relevantes. Trata-se de um efeito dependente do uso (ver Capítulo14) na condutância do Na^+, que surge da ligação preferencial ao estado inativado do canal de Na^+ — e de seu prolongamento. Esse efeito também é observado com concentrações terapeuticamente relevantes de carbamazepina, lamotrigina e valproato, e é provável que contribua para sua ação anticonvulsivante no modelo de eletrochoque e nas convulsões parciais. A fenitoína também bloqueia a corrente de Na^+ persistente, assim como vários outros FAEs, incluindo valproato, topiramato e etossuximida.

Além disso, paradoxalmente, a fenitoína provoca excitação em alguns neurônios cerebrais. Uma redução da permeabilidade ao cálcio, com inibição de seu influxo pela membrana celular, pode explicar a capacidade da fenitoína de inibir uma variedade de processos secretórios induzidos pelo cálcio, incluindo a liberação de hormônios e neurotransmissores. O registro de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios mostra que a fenitoína diminui a liberação sináptica de

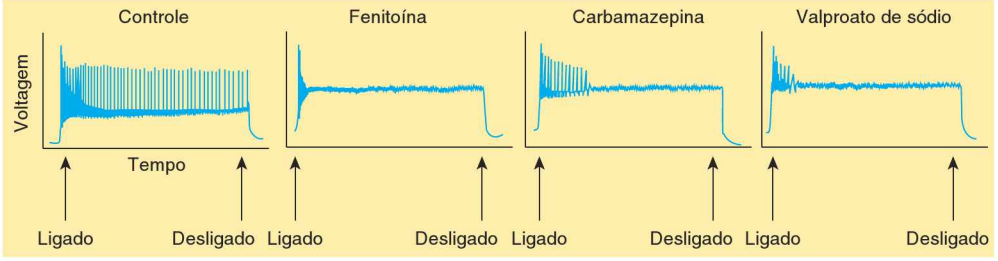


FIGURA 24-4 Efeitos de três fármacos anticonvulsivantes sobre o disparo de alta frequência sustentado de potenciais de ação por neurônios em cultura. Foram feitos registros intracelulares dos neurônios, enquanto pulsos de corrente despolarizantes, com cerca de 0,75 s de duração, eram aplicados (as mudanças de liga-desliga estão indicadas por setas). Na ausência de fármaco, uma série de potenciais de ação repetitivos de alta frequência preencheu toda a duração do curso de corrente. A fenitoína, a carbamazepina e o valproato de sódio reduziram acentuadamente o número de potenciais de ação evocados pelos pulsos de corrente. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Macdonald RL, Meldrum BS: Principles of antiepileptic drug action, In: Levy RH et al. [editors]: *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. Raven Press, 1995.)

glutamato e aumenta a liberação de GABA. O mecanismo de ação da fenitoína provavelmente envolve uma combinação de ações em vários níveis. Em concentrações terapêuticas, a principal ação da fenitoína consiste em bloquear os canais de Na^+ e inibir a geração de potenciais de ação rapidamente repetitivos. As ações pré-sinápticas sobre a liberação de glutamato e de GABA provavelmente surjam de outras ações, além daquelas nos canais de Na^+ regulados por voltagem.

Usos clínicos

A fenitoína mostra-se efetiva contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas. Nestas últimas, parece efetiva contra ataques que são primários ou secundários a outro tipo de convulsão.

Farmacocinética

A absorção da fenitoína depende muito da formulação da dosagem. O tamanho da partícula e os aditivos farmacêuticos afetam tanto a velocidade quanto a extensão de sua absorção. A absorção da fenitoína sódica pelo trato gastrintestinal é quase completa na maioria dos pacientes, embora o tempo necessário para alcançar o nível máximo possa variar de 3 a 12 horas. A absorção após injeção intramuscular é imprevisível, e ocorre alguma precipitação do fármaco no músculo; essa via de administração não é recomendada para a fenitoína. Por outro lado, a fosfenitoína, um pró-fármaco de fosfato mais solúvel da fenitoína, é bem absorvida após administração intramuscular.

A fenitoína liga-se altamente às proteínas plasmáticas. O nível plasmático total diminui quando a porcentagem ligada diminui, como na presença de uremia ou hipoalbuminemia; entretanto, a correlação dos níveis do fármaco livre com estados clínicos continua incerta. A concentração do fármaco no líquido cerebrospinal é proporcional ao nível plasmático livre. A fenitoína acumula-se no cérebro, no fígado, nos músculos e no tecido adiposo.

O fármaco é metabolizado a metabólitos inativos, que são excretados na urina. Apenas uma proporção muito pequena da dose é excretada de modo inalterado.

A eliminação da fenitoína é dependente da dose. Na presença de níveis sanguíneos muito baixos, o metabolismo do fármaco segue a cinética de primeira ordem. Entretanto, à medida que os níveis sanguíneos aumentam para a faixa terapêutica, a capacidade máxima do fígado de metabolizar a fenitoína é atingida. Aumentos adicionais da dosagem, embora relativamente pequenos, podem produzir alterações muito grandes nas concentrações de fenitoína (Figura 24-5). Nesses casos, a meia-vida do fármaco aumenta acentuadamente, o estado de equilíbrio dinâmico não é alcançado de modo rotineiro (visto que o nível plasmático continua aumentando), e os pacientes desenvolvem rapidamente sintomas de toxicidade.

A meia-vida da fenitoína varia de 12 a 36 horas, com média de 24 horas para a maioria dos pacientes na faixa terapêutica baixa a média. São observadas meias-vidas muito mais longas na presença de concentrações mais elevadas. Com níveis sanguíneos baixos, são necessários 5 a 7 dias para alcançar os níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico após cada mudança de dosagem; com níveis mais altos, podem ser necessárias 4 a 6 semanas para que os níveis sanguíneos fiquem estáveis.

Níveis terapêuticos e dosagem

O nível plasmático terapêutico de fenitoína para a maioria dos pacientes situa-se entre 10 e 20 mcg/mL. Pode-se administrar uma dose de ataque por via oral ou intravenosa; esta última, que utiliza a fosfenitoína, constitui o método de escolha para o estado de mal epiléptico convulsivo (discutido adiante). Quando a terapia oral é iniciada, é comum começar, nos adultos, com uma dose de 300 mg/dia, independentemente do peso corporal. Isso pode ser aceitável em alguns pacientes, mas, com frequência, produz níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico abaixo de 10 mcg/mL, que é o nível terapêutico mínimo para a maioria dos pacientes. Se as convulsões continuarem, doses mais altas costumam ser necessárias para alcançar níveis plasmáticos na faixa terapêutica superior. Em virtude de sua cinética dependente da dose, pode ocorrer alguma toxicidade com apenas pequenos aumentos na dosagem. A dose de fenitoína deve ser aumentada em apenas 25 a 30 mg, de cada vez, nos adultos, e deve-se estabelecer um amplo intervalo para que o novo estado de equilíbrio dinâmico seja alcançado antes de efetuar um aumento adicional da dose. Um erro clínico comum consiste em aumentar a dose diretamente de 300 mg/dia para 400 mg/dia; com frequência, ocorre toxicidade posteriormente, dentro de um período variável. Nas crianças, uma dose de 5 mg/kg/dia deve ser seguida de reajuste após alcançar níveis plasmáticos em estado de equilíbrio dinâmico.

Na atualidade, dispõe-se de dois tipos de fenitoína sódica oral nos Estados Unidos, que diferem em suas respectivas taxas de dissolução; uma delas é absorvida rapidamente, enquanto a outra tem sua absorção mais lenta. Apenas a formulação de ação prolongada e liberação lenta pode ser administrada em uma única dose diária, e deve-se ter cautela ao mudar de marca (ver "Preparações disponíveis"). Embora tenha sido comprovado que alguns pacientes em uso de fenitoína a longo prazo apresentam baixos níveis sanguíneos devido a uma absorção precária ou metabolismo rápido, a causa mais comum de baixos níveis do fármaco consiste na pouca adesão ao tratamento. A fosfenitoína sódica está disponível para uso intravenoso ou intramuscular e substitui a fenitoína sódica intravenosa, uma forma muito menos solúvel do fármaco.

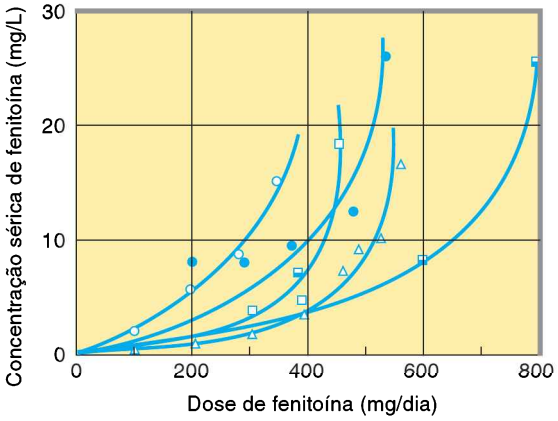


FIGURA 24-5 Relação não linear de dosagem de fenitoína e concentrações plasmáticas. Cinco pacientes (identificados por diferentes símbolos) receberam doses crescentes de fenitoína por via oral, e a concentração sérica no estado de equilíbrio dinâmico foi medida em cada dose. As curvas não são lineares, visto que, com o aumento da dose, o metabolismo é saturável. Observar também a acentuada variação entre pacientes nos níveis séricos alcançados em qualquer dosagem. (Modificada, com permissão, de Jusko WJ: Bioavailability and disposition kinetics of phenytoin in man. In: Kellaway P, Peterson I [editors]: *Quantitative Analytic Studies in Epilepsy*. Raven Press, 1977.)

Interações medicamentosas e interferência nos testes laboratoriais

As interações medicamentosas que envolvem a fenitoína estão principalmente relacionadas com a ligação às proteínas ou com o metabolismo. Como 90% da fenitoína ligam-se às proteínas plasmáticas, outros fármacos de alta ligação às proteínas, como a fenilbutazona e as sulfonamidas, podem deslocar a fenitoína de seu sítio de ligação. Teoricamente, esse deslocamento pode causar um aumento transitório do fármaco livre. Uma redução na ligação às proteínas (p. ex., em consequência de hipoalbuminemia) resulta em redução da concentração plasmática total do fármaco, mas não da concentração livre. Pode ocorrer intoxicação se forem envidados esforços para manter os níveis totais do fármaco dentro da faixa terapêutica por aumento da dose. A ligação da fenitoína às proteínas é reduzida na presença de doença renal. O fármaco exibe afinidade pela globulina de ligação dos hormônios tireoidianos, gerando confusão em algumas provas de função da tireoide; a prova de triagem de função da tireoide mais confiável em pacientes tratados com fenitoína parece ser a determinação do hormônio tireoestimulante (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*).

Foi demonstrado que a fenitoína induz as enzimas microssômicas responsáveis pelo metabolismo de diversos fármacos. Entretanto, a autoestimulação de seu próprio metabolismo parece ser insignificante.

Toxicidade

Os efeitos colaterais relacionados com a dose da fenitoína assemelham-se, com frequência, àqueles causados por outros fármacos anticonvulsivantes desse grupo, tornando difícil sua diferenciação em pacientes em uso de múltiplos fármacos. No início, ocorre nistagmo, assim como movimentos extraoculares suaves de busca, porém nenhum deles constitui uma indicação para reduzir a dose. A diplopia e a ataxia são os efeitos colaterais mais comuns relacionados com a dose que exigem ajuste; em geral, a sedação só ocorre com níveis consideravelmente mais altos. Ocorrem hiperplasia gengival e hirsutismo em algum grau na maioria dos pacientes; este último pode ser particularmente desagradável nas mulheres. O uso a longo prazo está associado, em alguns pacientes, a traços faciais grosseiros e neuropatia periférica discreta, que costuma se manifestar por uma diminuição dos reflexos tendíneos profundos nos membros inferiores. O uso prolongado da fenitoína também pode resultar em anormalidades do metabolismo da vitamina D, levando à osteomalacia. Foram relatados baixos níveis de folato e desenvolvimento de anemia megaloblástica, porém a importância clínica dessas observações não é conhecida.

As reações idiossincrásicas à fenitoína são relativamente raras. O aparecimento de exantema cutâneo pode indicar hipersensibilidade do paciente ao fármaco. Além disso, pode ocorrer febre, e, em raros casos, as lesões cutâneas podem ser graves e esfoliativas. Pode ser difícil diferenciar a linfadenopatia do linfoma maligno, e, embora alguns estudos tenham sugerido uma relação causal entre a fenitoína e a doença de Hodgkin, os dados estão longe de ser conclusivos. As complicações hematológicas são extremamente raras, embora se tenha relatado a ocorrência de agranulocitose em associação a febre e exantema.

MEFENITOÍNA, ETOTOÍNA E FENACEMIDA

Muitos congêneres da fenitoína foram sintetizados, porém apenas três foram comercializados nos Estados Unidos, e um deles (a fenacemida) foi retirado do mercado. Os outros dois congêneres, a mefenitoína e a etotoína, à semelhança da fenitoína, parecem mais efetivos contra as crises tônico-clônicas generalizadas e as crises parciais. Nenhum estudo clínico bem controlado documentou sua eficiência. A incidência de reações graves, como dermatite, agranulocitose ou hepatite, é maior para a mefenitoína do que para a fenitoína.

A etotoína pode ser recomendada para pacientes hipersensíveis à fenitoína, porém são necessárias doses mais altas. Os efeitos colaterais e a toxicidade são, em geral, menos graves do que aqueles associados à fenitoína, porém o fármaco parece ser menos efetivo.

Tanto a etotoína quanto a mefenitoína compartilham com a fenitoína a propriedade de metabolismo saturável dentro da faixa posológica terapêutica. A cuidadosa monitoração do paciente durante alterações de dosagem com ambos os fármacos é essencial. A mefenitoína é metabolizada a 5,5-etilfenilhidantoína por desmetilação. Esse metabólito, o **nirvanol**, contribui com a maior parte da atividade anticonvulsivante da mefenitoína. Tanto a mefenitoína quanto o nirvanol são hidroxilados e sofrem conjugação subsequente e excreção. Os níveis terapêuticos de mefenitoína variam de 5 a 16 mcg/mL, e níveis acima de 20 mcg/mL são considerados tóxicos.

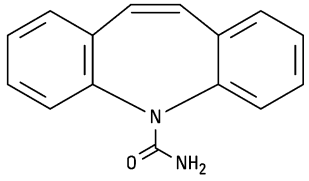
Os níveis sanguíneos terapêuticos de nirvanol situam-se entre 25 e 40 mcg/mL. Ainda não foi estabelecida uma faixa terapêutica para a etotoína.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina, que está estreitamente relacionada com a imipramina e com outros antidepressivos, é um composto tricíclico efetivo para tratar a depressão bipolar. Inicialmente, foi comercializada para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, porém provou também ser útil para a epilepsia.

Química

Apesar de não ser óbvio a partir da representação bidimensional de sua estrutura, a carbamazepina exibe muitas semelhanças com a fenitoína. A porção ureído ($-N-CO-NH_2$) no anel heterocíclico da maioria dos fármacos anticonvulsivantes também está presente na carbamazepina. Estudos da estrutura tridimensional indicam que sua conformação espacial assemelha-se à da fenitoína.



Carbamazepina

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina parece ser semelhante ao da fenitoína. À semelhança da fenitoína, a carbamazepina exibe atividade contra convulsões por ECM. A carbamazepina, como a fenitoína, bloqueia os canais de Na^+ em concentrações terapêuticas e inibe o disparo repetitivo de alta frequência de neurônios em cultura (Figura 24-4). Atua também em nível pré-sináptico, reduzindo a transmissão sináptica. Também foi

descrita a potencialização de uma corrente de K^+ regulada por voltagem. Esses efeitos provavelmente são responsáveis pela ação anticonvulsivante da carbamazepina. Estudos de ligação mostram que a carbamazepina interage com os receptores de adenosina, porém a importância funcional dessa observação não é conhecida.

Usos clínicos

Embora a carbamazepina tenha sido considerada por muito tempo um fármaco de escolha para as crises tanto parciais quanto tônico-clônicas generalizadas, alguns dos fármacos anticonvulsivantes mais recentes estão começando a destituí-la de seu papel. A carbamazepina não é sedativa em sua faixa terapêutica habitual. O fármaco também é muito efetivo em alguns pacientes com neuralgia do trigêmeo, embora pacientes mais idosos possam tolerar precariamente doses mais altas, com ataxia e instabilidade. A carbamazepina também é útil para o controle da mania em alguns pacientes com transtorno bipolar.

Farmacocinética

A taxa de absorção da carbamazepina varia muito entre pacientes, embora aparentemente ocorra absorção quase completa em todos. Em geral, os níveis máximos são alcançados em 6 a 8 horas após sua administração. Retardar a absorção com a administração do fármaco após as refeições ajuda o paciente a tolerar doses diárias totais mais altas.

A distribuição é lenta, e o volume de distribuição é de aproximadamente 1 L/kg. Cerca de 70% do fármaco ligam-se às proteínas plasmáticas, e não foi observado qualquer deslocamento de outros fármacos de seus sítios de ligação às proteínas.

A carbamazepina apresenta uma depuração sistêmica muito baixa, de cerca de 1 L/kg/dia no início da terapia. O fármaco tem uma notável capacidade de induzir as enzimas microssômicas. Geralmente, a meia-vida de 36 horas, que é observada em indivíduos após uma dose única inicial, diminui para 8 a 12 horas em pacientes submetidos à terapia contínua. Por conseguinte, espera-se um ajuste considerável da dosagem durante as primeiras semanas de terapia. A carbamazepina também altera a depuração de outros fármacos (ver adiante).

A carbamazepina sofre metabolismo completo em vários derivados nos seres humanos. Um deles, a carbamazepina-10, 11-epóxido, demonstrou ter atividade anticonvulsivante. A contribuição desse metabólito e de outros metabólitos na atividade clínica da carbamazepina não é conhecida.

Níveis terapêuticos e dosagem

A carbamazepina só está disponível na forma oral. O fármaco é efetivo em crianças, nas quais é apropriada uma dose de 15 a 25 mg/kg/dia. Nos adultos, doses diárias de 1 g ou até mesmo de 2 g são toleradas. Obtém-se uma dosagem mais alta com a administração diária de múltiplas doses fracionadas. As preparações de liberação prolongada possibilitam a administração do fármaco duas vezes ao dia na maioria dos pacientes. Nos casos em que se efetua uma coleta de sangue imediatamente antes da dose matinal (nível mínimo), o nível terapêutico costuma ser de 4 a 8 mcg/mL. Embora muitos pacientes se queixem de diplopia com níveis do fármaco acima de 7 mcg/mL, outros conseguem tolerar níveis superiores a 10 mcg/mL, particularmente com monoterapia. Na atualidade, dispõe-se de formulações de liberação prolongada que superaram alguns desses problemas.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas que envolvem a carbamazepina estão quase exclusivamente relacionadas com as propriedades do fármaco de indução das enzimas. Conforme assinalado anteriormente, o aumento da capacidade metabólica das enzimas hepáticas pode causar uma redução nas concentrações de carbamazepina no estado de equilíbrio dinâmico, bem como um aumento na taxa de metabolismo de outros fármacos, como, por exemplo, primidona, fenitoína, etossuximida, ácido valproico e clonazepam. Outros fármacos, como o ácido valproico, podem inibir a depuração da carbamazepina e aumentar os níveis sanguíneos no estado de equilíbrio dinâmico. Entretanto, outros anticonvulsivantes, como a fenitoína e o fenobarbital, podem diminuir as concentrações de carbamazepina no estado de equilíbrio dinâmico pela indução de enzimas. Não foi relatada qualquer interação clinicamente significativa de ligação às proteínas.

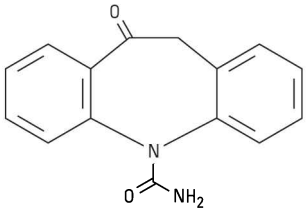
Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina relacionados com a dose consistem em diplopia e ataxia. Com frequência, a diplopia é o primeiro efeito colateral a ocorrer e pode durar menos de uma hora durante um determinado momento do dia. A redistribuição da dose fracionada diária frequentemente pode resolver essa queixa. Outras queixas relacionadas com a dose incluem desconforto gastrintestinal discreto, instabilidade e, com doses muito mais altas, sonolência. Em certas ocasiões, ocorreram hiponatremia e intoxicação hídrica, as quais podem estar relacionadas com a dose.

Existe uma considerável preocupação no que diz respeito à ocorrência de discrasias sanguíneas idiossincrásicas com a carbamazepina, incluindo casos fatais de anemia aplásica e agranulocitose. A maior parte tem sido observada em pacientes idosos com neuralgia do trigêmeo, e a maioria ocorreu nos primeiros quatro meses de tratamento. A leucopenia leve e persistente, observada em alguns pacientes, não constitui necessariamente uma indicação para suspender o tratamento, mas requer monitoração cuidadosa. A reação idiossincrásica mais comum consiste em exantema cutâneo eritematoso; outras respostas, como disfunção hepática, são incomuns.

OXCARBAZEPINA

A oxcarbazepina está estreitamente relacionada com a carbamazepina e mostra-se útil nos mesmos tipos de convulsões, porém pode ter um melhor perfil de toxicidade. Ela tem uma meia-vida de apenas 1 a 2 horas. Por conseguinte, sua atividade reside quase exclusivamente no metabólito 10-hidroxi (em especial o enantiômero *S*[+], a eslicarbazepina), no qual é rapidamente convertida e cuja meia-vida assemelha-se à da carbamazepina, isto é, de 8 a 12 horas. O fármaco é excretado, em sua maior parte, como glicuronídeo do metabólito 10-hidroxi.



Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é menos potente do que a carbamazepina, tanto em modelos animais de epilepsia quanto em pacientes epilépticos; podem ser necessárias doses clínicas de oxcarbazepina 50% maiores do que as da carbamazepina para obter um controle equivalente das convulsões. Alguns estudos relataram um menor número de reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina, e nem sempre ocorre reatividade cruzada com a carbamazepina. Além disso, o fármaco parece induzir as enzimas hepáticas em menor grau do que a carbamazepina, minimizando as interações medicamentosas. Embora a hiponatremia possa ocorrer mais comumente com a oxcarbazepina do que com a carbamazepina, a maioria dos efeitos colaterais que ocorrem com a oxcarbazepina assemelha-se, em sua natureza, às reações relatadas com a carbamazepina.

ESLICARBAZINA

O acetato de eslicarbazepina (ESL) é um pró-fármaco aprovado na Europa como terapia adjuvante para adultos com crises de início parcial, com ou sem generalização secundária. O ESL é convertido mais rapidamente em *S*(+)-licarbazina (eslicarbazina) do que a oxcarbazepina; claramente, ambos os pró-fármacos apresentam o mesmo metabólito como produto ativo. O mecanismo de ação da carbamazepina, da oxcarbazepina e da ESL parece ser o mesmo, isto é, o bloqueio dos canais de Na^+ regulados por voltagem. O enantiômero *R*(−) tem alguma atividade, porém muito menor do que sua contraparte.

Do ponto de vista clínico, o fármaco assemelha-se à carbamazepina e à oxcarbazepina em seu espectro de ação, porém não foi tão bem estudado nas outras indicações possíveis. A possível vantagem da ESL é seu esquema de uma dose única ao dia. A meia-vida do enantiômero *S*(+) é de 9 a 11 horas. O fármaco é administrado em uma dose de 400 a 1.200 mg/dia; sua titulação é geralmente necessária para doses mais altas.

Efeitos sobre os níveis mínimos do fármaco são encontrados com a coadministração de carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato e valproato. Os anticoncepcionais orais podem ser menos efetivos com a administração concomitante de ESL.

FENOBARBITAL

Com exceção dos brometos, o fenobarbital é o mais antigo dos fármacos anticonvulsivantes atualmente disponíveis. Embora tenha sido considerado, há muito tempo, como um dos agentes anticonvulsivantes mais seguros, o uso de outras medicações com efeitos menos sedativos tem sido estimulado. Muitos consideram os barbitúricos como fármacos de escolha para as convulsões apenas em lactentes.

Química

Os quatro derivados do ácido barbitúrico clinicamente úteis como anticonvulsivantes são o fenobarbital, o mefobarbital, o metarbital e a primidona. Os três primeiros são tão semelhantes que são analisados juntos. O metarbital é um barbital metilado, enquanto o mefobarbital é um fenobarbital metilado; ambos são desmetilados *in vivo*. O pK_a desses três compostos de ácidos fracos variam de 7,3 a 7,9. Por conseguinte, pequenas mudanças no equilíbrio ácido-básico normal podem causar uma flutuação significativa na razão entre as espécies ionizada e não ionizada. Isso é particularmente importante para o fenobarbital, o barbitúrico mais comumente usado, cujo valor de pK_a assemelha-se ao do pH plasmático de 7,4.

As conformações tridimensionais das moléculas de fenobarbital e *N*-fenobarbital assemelham-se à da fenitoína. Ambos os compostos possuem um anel fenil e são ativos contra as crises parciais.

Mecanismo de ação

O mecanismo exato de ação do fenobarbital não é conhecido, porém o aumento dos processos inibitórios e a diminuição da transmissão excitatória provavelmente contribuam de modo significativo. Dados recentes indicam que o fenobarbital pode suprimir de modo seletivo os neurônios anormais, inibindo a disseminação e suprimindo o disparo dos focos. À semelhança da fenitoína, o fenobarbital suprime o disparo repetitivo de alta frequência de neurônios em cultura por uma ação sobre a condutância do Na^+, porém apenas em altas concentrações. Os barbitúricos, também em altas concentrações, bloqueiam algumas correntes de Ca^{2+} (do tipo L e do tipo N). O fenobarbital liga-se a um sítio regulador alostérico no receptor de $GABA_A$ e aumenta a corrente mediada pelo receptor de GABA, prolongando a abertura dos canais de Cl^- (ver Capítulo 22). O fenobarbital também pode diminuir as respostas excitatórias. Um efeito sobre a liberação de glutamato provavelmente é mais significativo do que o bloqueio das respostas AMPA (ver Capítulo 21). Tanto o aumento da inibição mediada pelo GABA quanto a redução da excitação mediada pelo glutamato são observados com concentrações terapeuticamente relevantes de fenobarbital.

Usos clínicos

O fenobarbital mostra-se útil no tratamento das crises parciais e das crises tônico-clônicas generalizadas, embora a utilização desse fármaco com frequência seja tentada para tratar praticamente todo tipo de convulsão, sobretudo quando as crises são difíceis de controlar. Há poucas evidências de sua eficiência nas crises generalizadas, como crises de ausência, crises atônicas e espasmos infantis; além disso, pode agravar a condição de determinados pacientes com esses tipos de convulsões.

Alguns médicos preferem o metarbital (que não está mais facilmente disponível) ou o mefobarbital (em especial este último) ao fenobarbital, devido aos supostos efeitos colaterais reduzidos. Dispõe-se apenas de dados informais para sustentar essas comparações.

Farmacocinética, níveis terapêuticos e dosagem

Para a farmacocinética, as interações medicamentosas e a toxicidade do fenobarbital, ver Capítulo 22.

Os níveis terapêuticos de fenobarbital na maioria dos pacientes variam de 10 a 40 mcg/mL. A documentação de sua eficiência é melhor nas convulsões febris, e níveis abaixo de 15 mcg/mL parecem ineficazes para a prevenção da recorrência das convulsões febris. A extremidade superior da faixa terapêutica é mais difícil de definir, visto que muitos pacientes parecem tolerar níveis crônicos acima de 40 mcg/mL.

PRIMIDONA

A primidona, ou 2-desoxifenobarbital (Figura 24-6), foi comercializada pela primeira vez no início da década de 1950.

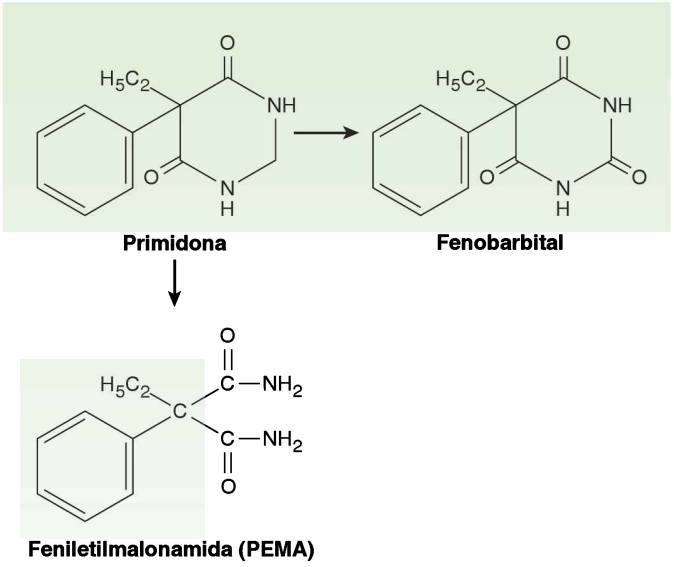


FIGURA 24-6 Primidona e seus metabólitos ativos.

Posteriormente, foi relatado que era metabolizada a fenobarbital e feniletilmalonamida (PEMA). Todos os três compostos são anticonvulsivantes ativos.

Mecanismo de ação

Embora a primidona seja convertida em fenobarbital, o mecanismo de ação da própria primidona pode ser mais parecido com o da fenitoína.

Usos clínicos

A primidona, assim como seus metabólitos, mostra-se efetiva contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas, podendo ser mais efetiva do que o fenobarbital. Anteriormente, era considerada o fármaco de escolha para as crises parciais complexas; entretanto, estudos posteriores sobre crises parciais em adultos sugeriram fortemente que a carbamazepina e a fenitoína sejam superiores à primidona. As tentativas de determinar as potências relativas do fármaco original e de seus dois metabólitos foram conduzidas em recém-nascidos, nos quais os sistemas enzimáticos de metabolismo do fármaco são muito imaturos, e nos quais a primidona é metabolizada apenas lentamente. O fármaco demonstrou ser efetivo no controle das convulsões nesse grupo de pacientes e naqueles de mais idade que iniciam o tratamento com primidona; pacientes de mais idade apresentam um controle das convulsões antes que as concentrações de fenobarbital alcancem a faixa terapêutica. Por fim, estudos de convulsões por ECM em animais sugeriram que a primidona exerça uma ação anticonvulsivante independente de sua conversão em fenobarbital e PEMA (sendo esta última relativamente fraca).

Farmacocinética

A primidona sofre absorção completa, em geral alcançando concentrações máximas cerca de três horas após sua administração oral, embora se tenha relatado uma considerável variação. O fármaco costuma distribuir-se na água corporal total, com um volume de distribuição de 0,6 L/kg. Não se liga altamente às proteínas plasmáticas; cerca de 70% circulam como fármaco não ligado.

A primidona é metabolizada por oxidação a fenobarbital, que se acumula muito lentamente, e pela quebra do anel heterocíclico para formar PEMA (Figura 24-6). Tanto a primidona quanto o fenobarbital também sofrem conjugação subsequente e excreção.

A primidona tem uma depuração maior que a da maioria dos outros fármacos anticonvulsivantes (2 L/kg/dia), correspondendo a uma meia-vida de 6 a 8 horas. A depuração da PEMA é aproximadamente metade daquela da primidona, enquanto o fenobarbital tem uma depuração muito baixa (ver Tabela 3-1). O surgimento de compostos de fenobarbital corresponde ao desaparecimento da primidona. Por conseguinte, o fenobarbital acumula-se de forma muito lenta, porém acaba alcançando concentrações terapêuticas na maioria dos pacientes quando são administradas doses terapêuticas de primidona. Durante a terapia crônica, os níveis de fenobarbital derivados da primidona costumam ser 2 a 3 vezes mais altos do que os níveis de primidona.

Níveis terapêuticos e dosagem

A primidona é mais eficaz quando os níveis plasmáticos encontram-se na faixa de 8 a 12 mcg/mL. Os níveis concomitantes de seu metabólito, o fenobarbital, no estado de equilíbrio dinâmico costumam variar de 15 a 30 mcg/mL. São necessárias doses de 10 a 20 mg/kg/dia para obter esses níveis. Entretanto, é muito importante começar a primidona em baixas doses e aumentá-la gradualmente no decorrer de vários dias a semanas para evitar a sedação proeminente e as queixas gastrintestinais. Quando se ajustam as doses do fármaco, é importante lembrar que o fármaco original alcança rapidamente um estado em equilíbrio dinâmico (30 a 40 horas), enquanto os metabólitos ativos, o fenobarbital (20 dias) e a PEMA (3 a 4 dias), atingem muito mais lentamente o estado de equilíbrio dinâmico.

Toxicidade

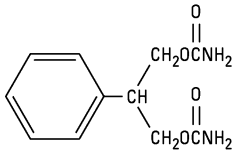
Os efeitos colaterais da primidona relacionados com a dose assemelham-se àqueles de seu metabólito, o fenobarbital, exceto pela ocorrência de sonolência no início do tratamento, que pode ser proeminente se a dose inicial for demasiado grande. Incrementos graduais estão indicados quando se inicia o fármaco em crianças ou adultos.

FELBAMATO

O felbamato foi aprovado e tem sido comercializado nos Estados Unidos, bem como em alguns países europeus. Apesar de ser efetivo em alguns pacientes com crises parciais, ele provoca anemia aplásica e hepatite grave com taxas inesperadamente altas, tendo sido relegado ao estado de fármaco de terceira linha para casos refratários.

O felbamato parece ter múltiplos mecanismos de ação. O fármaco produz um bloqueio dependente do uso do receptor de NMDA, com seletividade para o subtipo NR1-2B. Além disso, produz uma potencialização semelhante aos barbitúricos das respostas ao receptor de $GABA_A$. O felbamato apresenta meia-vida de 20 horas (um pouco mais curta quando administrado com fenitoína ou com carbamazepina) e é metabolizado

por hidroxilação e conjugação; uma porcentagem significativa do fármaco é excretada em sua forma inalterada na urina. Quando acrescentado ao tratamento com outros fármacos anticonvulsivantes, o felbamato aumenta os níveis plasmáticos de fenitoína e de ácido valproico, porém diminui os níveis de carbamazepina.

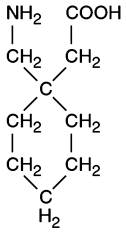


Felbamato

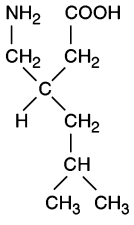
Apesar da gravidade dos efeitos colaterais, milhares de pacientes em todo o mundo utilizam essa medicação. As doses habituais são de 2.000 a 4.000 mg/dia nos adultos, e os níveis plasmáticos efetivos variam de 30 a 100 mcg/mL. Além de sua utilidade nas crises parciais, o felbamato provou ser efetivo contra as convulsões que ocorrem na síndrome de Lennox-Gastaut.

GABAPENTINA E PREGABALINA

A gabapentina é um aminoácido, um análogo do GABA, que é efetivo contra as crises parciais. Originalmente planejada como espasmolítico, verificou-se ser a gabapentina mais efetiva como fármaco anticonvulsivante. A pregabalina é outro análogo do GABA, estreitamente relacionada com a gabapentina. Esse fármaco foi aprovado tanto por sua atividade anticonvulsivante quanto por suas propriedades analgésicas.



Gabapentina



Pregabalina

Mecanismo de ação

A despeito de sua estreita semelhança estrutural com o GABA, a gabapentina e a pregabalina não atuam diretamente nos receptores de GABA. Entretanto, podem modificar a liberação sináptica ou não sináptica do GABA. Observa-se um aumento na concentração cerebral de GABA em pacientes em uso de gabapentina. Esse fármaco é transportado para o cérebro pelo transportador de L-aminoácidos. A gabapentina e a pregabalina ligam-se intensamente à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de Ca^2 regulados por voltagem. Isso parece constituir a base do principal mecanismo de ação, que consiste em diminuir a entrada de Ca^{2+}, com efeito predominante sobre os canais de tipo N pré-sinápticos. A diminuição da liberação sináptica de glutamato proporciona um efeito antiepiléptico.

Usos clínicos

A gabapentina mostra-se efetiva como adjuvante contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas em doses que alcançam até 2.400 mg/dia em estudos clínicos controlados. Estudos abertos de acompanhamento permitiram doses de até 4.800 mg/dia, porém os dados são inconclusivos no que concerne à efetividade ou tolerabilidade dessas doses. Estudos de monoterapia também documentaram alguma eficácia. Alguns médicos constataram a necessidade de doses muito altas para obter uma melhora no controle das convulsões. A efetividade do fármaco em outros tipos de convulsões não foi bem demonstrada. A gabapentina também tem sido promovida para o tratamento da dor neuropática e, hoje, está indicada para a neuralgia pós-herpética em adultos, em doses de 1.800 mg ou mais. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sonolência, tontura, ataxia, cefaleia e tremor.

A pregabalina está aprovada para o tratamento adjuvante de crises parciais, com ou sem generalização secundária; estudos clínicos controlados documentaram a efetividade do fármaco. A pregabalina só está disponível na forma oral, e a dose varia de 150 a 600 mg/dia, em geral em duas ou três doses fracionadas. Esse fármaco também foi aprovado para uso na dor neuropática, incluindo a neuropatia periférica diabética dolorosa e a neuralgia pós-herpética. Trata-se do primeiro medicamento aprovado para a fibromialgia nos Estados Unidos. Na Europa, o uso da pregabalina está aprovado para o transtorno de ansiedade generalizada.

Farmacocinética

A gabapentina não é metabolizada e não induz as enzimas hepáticas. A absorção é não linear e dependente da dosagem com o uso de doses muito altas, porém a cinética de eliminação é linear. O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas. As interações medicamentosas são insignificantes. A eliminação ocorre por mecanismos renais; o fármaco é excretado em sua forma inalterada. A meia-vida é relativamente curta, variando de 5 a 8 horas; em geral, o fármaco é administrado duas ou três vezes ao dia.

A pregabalina, à semelhança da gabapentina, não é metabolizada e é quase totalmente excretada de modo inalterado na urina. Não se liga às proteínas plasmáticas e praticamente não tem qualquer interação medicamentosa, lembrando mais uma vez as características da gabapentina. De forma semelhante, outros fármacos não afetam a farmacocinética da pregabalina. A meia-vida do fármaco varia de cerca de 4,5 a 7,0 horas, exigindo, portanto, mais de uma dose ao dia na maioria dos pacientes.

LACOSAMIDA

A lacosamida é um composto relacionado com aminoácidos, estudado nas síndromes dolorosas e crises parciais. O fármaco foi aprovado na Europa e nos Estados Unidos em 2008 para o tratamento das crises parciais.

Mecanismo de ação

A atividade reside no enantiômero *R*(−). Foram descritos dois efeitos relevantes para o mecanismo de ação da lacosamida como fármaco anticonvulsivante. A lacosamida aumenta a inativação *lenta* dos canais de Na^+ regulados por voltagem (em contraste com o prolongamento da inativação rápida apresentado por outros FAEs). O fármaco liga-se também à proteína mediadora da resposta à colapsina, a CRMP-2, bloqueando, assim, o efeito dos fatores neurotróficos, como BDNF e NT3, sobre o crescimento axônico e dendrítico.

Usos clínicos

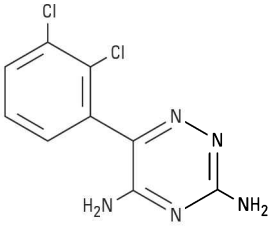
A lacosamida foi aprovada como terapia adjuvante no tratamento das crises de início parcial, com ou sem generalização secundária, em pacientes de 16 a 17 anos ou mais que apresentam epilepsia. Os estudos clínicos realizados incluem três estudos randomizados, multicêntricos e controlados com placebo com mais de 1.300 pacientes. O tratamento mostrou-se efetivo em ambas as doses de 200 e 400 mg/dia. Os efeitos colaterais consistiram em tontura, cefaleia, náuseas e diplopia. No estudo de acompanhamento aberto, em doses de 100 a 800 mg/dia, muitos pacientes continuaram o tratamento com lacosamida durante 24 a 30 meses. Em geral, o fármaco é administrado duas vezes ao dia, iniciando com doses de 50 mg e aumentando por incrementos de 100 mg semanalmente. Uma formulação intravenosa permite a reposição a curto prazo do fármaco oral.

Farmacocinética

A lacosamida oral sofre absorção rápida e completa nos adultos, sem qualquer efeito dos alimentos. A biodisponibilidade é de quase 100%. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose até 800 mg por via oral. As concentrações máximas são alcançadas em 1 a 4 horas após uma dose oral, com meia-vida de eliminação de 13 horas. Não há metabólitos ativos, e a ligação às proteínas é mínima. A lacosamida não induz nem inibe as isoenzimas do citocromo P450, de modo que as interações medicamentosas são insignificantes.

LAMOTRIGINA

A lamotrigina foi desenvolvida quando alguns pesquisadores acreditaram que os efeitos antifolato de determinados fármacos anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína) poderiam contribuir para sua efetividade. Foram desenvolvidas várias feniltriazinas, e, embora suas propriedades antifolato fossem fracas, algumas demonstraram ser ativas em testes de triagem para convulsões.



Lamotrigina

Mecanismo de ação

A lamotrigina, à semelhança da fenitoína, suprime o disparo rápido sustentado dos neurônios e produz bloqueio dos canais de Na^+ dependente da voltagem e do uso. Essa ação provavelmente explica a eficácia da lamotrigina na epilepsia focal. Parece provável que esse fármaco também iniba os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, particularmente os canais do tipo N e P/Q, o que explicaria sua eficácia nas convulsões generalizadas primárias na infância, incluindo crises de ausência. A lamotrigina também diminui a liberação sináptica do glutamato.

Usos clínicos

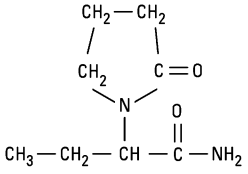
Embora a maioria dos estudos controlados tenha avaliado a lamotrigina como terapia aditiva, existe um acordo geral de que o fármaco é efetivo como monoterapia para crises parciais, e, hoje, a lamotrigina é amplamente prescrita para essa indicação. O fármaco é ativo contra as crises de ausência e as crises mioclônicas em crianças, e foi aprovado para controle das convulsões na síndrome de Lennox-Gastaut. A lamotrigina também é efetiva no transtorno bipolar. Os efeitos colaterais consistem em tontura, cefaleia, diplopia, náuseas, sonolência e exantema cutâneo. O exantema é considerado uma reação típica de hipersensibilidade. Embora possa ser reduzido com a introdução lenta do fármaco, o risco de exantema é maior nos pacientes pediátricos; alguns estudos sugerem o desenvolvimento de dermatite potencialmente fatal em 1 a 2% desses pacientes.

Farmacocinética

A lamotrigina sofre absorção quase completa e apresenta um volume de distribuição na faixa de 1 a 1,4 L/kg. A ligação às proteínas é de apenas cerca de 55%. O fármaco possui uma cinética linear e é metabolizado principalmente por glicuronidação a 2-*N*-glicuronídeo, que é excretado na urina. A lamotrigina tem meia-vida de aproximadamente 24 horas em voluntários normais, diminuindo para 13 a 15 horas em pacientes em uso de medicamentos indutores de enzimas. Esse fármaco mostra-se efetivo contra as crises parciais em adultos, em doses geralmente situadas entre 100 e 300 mg/dia e com nível sanguíneo terapêutico de quase 3 mcg/mL. O valproato provoca um aumento de duas vezes na meia-vida do fármaco; em pacientes em uso de valproato, é preciso reduzir a dose inicial de lamotrigina para 25 mg em dias alternados.

LEVETIRACETAM

O levetiracetam é um análogo do piracetam que não é efetivo contra convulsões induzidas por ECM ou pelo pentilenotetrazol, mas que exibe atividade proeminente no modelo de ignição. Trata-se do primeiro fármaco importante com esse perfil clínico incomum, sendo efetivo contra as crises parciais.



Levetiracetam

Mecanismo de ação

O levetiracetam liga-se seletivamente à proteína vesicular sináptica SV_2A. A função dessa proteína não está bem elucidada, mas é provável que o levetiracetam modifique a liberação sináptica do glutamato e do GABA por uma ação sobre a função vesicular.

Usos clínicos

O levetiracetam é comercializado para o tratamento adjuvante das crises parciais em adultos e crianças, para crises tônico-clônicas generalizadas primárias e crises mioclônicas da epilepsia mioclônica juvenil. A dose para adultos pode iniciar com 500 ou 1.000 mg/dia. Pode-se aumentar a dose a cada 2 a 4 semanas em 1.000 mg, até uma dose máxima de 3.000 mg/dia. O fármaco é administrado duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais consistem

em sonolência, astenia, ataxia e tontura. As alterações do humor e do comportamento são menos comuns, porém mais graves, e as reações psicóticas são raras. As interações medicamentosas são mínimas; o levetiracetam não é metabolizado pelo citocromo P450. As formulações orais incluem comprimidos de liberação prolongada; dispõe-se também de uma preparação intravenosa.

Farmacocinética

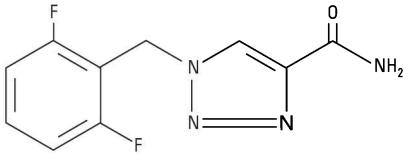
A absorção oral do levetiracetam é quase completa; é rápida e não é afetada pela presença de alimento, com concentrações plasmáticas máximas em 1,3 hora. A cinética é linear. A ligação às proteínas é de menos de 10%. A meia-vida plasmática é de 6 a 8 horas, mas pode ser mais longa no idoso. Dois terços do levetiracetam são excretados de modo inalterado na urina; o fármaco não tem qualquer metabólito ativo conhecido.

RETIGABINA (EZOGABINA)

A retigabina (ezogabina nos Estados Unidos) foi aprovada como fármaco anticonvulsivante na Europa e nos Estados Unidos em 2010. Trata-se de um facilitador dos canais de potássio que é singular em seu mecanismo de ação. A absorção não é afetada pela presença de alimento, e a cinética é linear. As interações medicamentosas são mínimas. Os estudos clínicos realizados demonstraram a eficácia da retigabina nas crises parciais, e o fármaco foi aprovado para o tratamento adjuvante das crises de início parcial em adultos. As doses variam de 600 a 1.200 mg/dia, com dose mediana esperada de 900 mg/dia. A forma posológica atual exige a administração do fármaco três vezes ao dia, e a dose precisa ser titulada na maioria dos pacientes. Os efeitos colaterais estão, em sua maioria, relacionados com a dose e consistem em tontura, sonolência, visão embaçada, confusão e disartria. Em 8 a 9% dos pacientes nos estudos clínicos conduzidos, foi observada a ocorrência de disfunção vesical, em sua maior parte discreta e relacionada com o mecanismo de ação do fármaco.

RUFINAMIDA

A rufinamida é um derivado triazólico, apresentando pouca semelhança com outros fármacos anticonvulsivantes.



Rufinamida

Mecanismo de ação

A rufinamida é protetora nos testes com ECM e pentilenotetrazol em ratos e camundongos. O fármaco diminui o disparo de alta frequência sustentado de neurônios *in vitro*, e acredita-se que prolongue o estado inativo do canal de Na^+. Não foram observadas interações significativas com os sistemas de GABA ou receptores metabotrópicos de glutamato.

Usos clínicos

A rufinamida foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento adjuvante das convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes a partir dos quatro anos. O fármaco mostra-se efetivo contra todos os tipos de convulsões nessa síndrome e, especificamente, contra as crises tônico-atônicas. Dados recentes também sugerem que a rufinamida possa ser efetiva contra as crises parciais. O tratamento em crianças costuma ser iniciado com 10 mg/kg/dia, em duas doses igualmente fracionadas, com aumento gradual até 45 mg/kg/dia ou 3.200 mg/dia, o que for mais baixo. Os adultos podem começar com 400 a 800 mg/dia, em duas doses igualmente fracionadas, até uma dose máxima de 3.200 mg/dia, quando tolerada. O fármaco deve ser administrado com alimentos. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sonolência, vômitos, pirexia e diarreia.

Farmacocinética

A rufinamida é bem absorvida, porém as concentrações plasmáticas alcançam um pico entre 4 e 6 horas. A meia-vida é de 6 a 10 horas, e observa-se uma ligação mínima às proteínas plasmáticas. Embora as enzimas do citocromo P450 não estejam envolvidas, a rufinamida é extensamente metabolizada a produtos inativos. A maior parte do fármaco é excretada na urina; um metabólito ácido responde por cerca de dois terços da dose. Em um estudo, a rufinamida não pareceu afetar significativamente as concentrações plasmáticas de outros fármacos usados no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, como o topiramato, a lamotrigina ou o ácido valproico; entretanto, dados divergentes sugerem interações mais acentuadas com outros FAEs, incluindo efeitos sobre os níveis de rufinamida, particularmente em crianças.

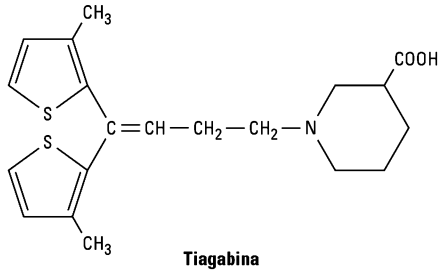
ESTIRIPENTOL

O estiripentol, apesar de não ser uma molécula nova, foi aprovado na Europa em 2007 para um tipo muito específico de epilepsia. O fármaco é usado com clobazam e valproato na terapia adjuvante das crises tônico-clônicas generalizadas refratárias em pacientes com epilepsia mioclônica grave da infância (EMGI, síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato. O estiripentol é legalmente importado nos Estados Unidos em uma base compassiva. O mecanismo de ação não está bem elucidado, porém foi demonstrado que o fármaco aumenta a transmissão GABAérgica no cérebro, em parte por um efeito semelhante ao dos barbitúricos, isto é, abertura prolongada dos canais de Cl^- nos receptores de $GABA_A$. O estiripentol também aumenta os níveis de GABA no cérebro, e pode aumentar o efeito de outros FAEs ao reduzir sua inativação pelo citocromo P450.

O estiripentol é um potente inibidor de CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19. Os efeitos adversos em si são poucos, porém o fármaco pode aumentar acentuadamente os níveis de valproato, clobazam e metabólito ativo deste último, o norclobazam. Esses fármacos precisam ser usados com cautela para evitar efeitos colaterais. A dosagem é complexa e, normalmente, começa com uma redução da medicação concomitante; em seguida, o estiripentol é iniciado em uma dose de 10 mg/kg/dia e aumentado de modo gradual até a tolerabilidade ou até doses muito mais altas. A cinética do fármaco é não linear.

TIAGABINA

A tiagabina é um derivado do ácido nipecótico e foi "racionalmente planejada" como inibidor da captação de GABA (em oposição à descoberta por triagem aleatória).



Tiagabina

Mecanismo de ação

A tiagabina é um inibidor da captação de GABA tanto nos neurônios quanto na glia. Inibe preferencialmente a isoforma do transportador 1 (GAT-1), e não GAT-2 ou GAT-3, e aumenta os níveis extracelulares de GABA no prosencéfalo e no hipocampo, onde o GAT-1 está preferencialmente expresso. A tiagabina prolonga a ação inibitória do GABA sinapticamente liberado, porém seu efeito mais significativo pode consistir na potencialização da inibição tônica. Em roedores, o fármaco é potente contra convulsões por ignição, porém fraco contra o modelo de ECM, em concordância com sua ação predominante no prosencéfalo e no hipocampo.

Usos clínicos

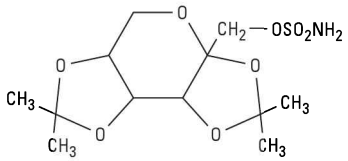
A tiagabina está indicada para o tratamento adjuvante das crises parciais e mostra-se efetiva em doses que variam de 16 a 56 mg/dia. Algumas vezes, são necessárias doses fracionadas de até quatro vezes ao dia. Os efeitos colaterais menores estão relacionados com a dose e consistem em nervosismo, tontura, tremor, dificuldade de concentração e depressão. A confusão excessiva, a sonolência ou a ataxia podem exigir a suspensão do fármaco. Raramente, ocorre psicose. A tiagabina pode *causar* convulsões em alguns pacientes, notavelmente os que tomam o fármaco para outras indicações. O exantema constitui um efeito colateral idiossincrásico incomum.

Farmacocinética

A biodisponibilidade da tiagabina é de 90 a 100%. O fármaco tem cinética linear e liga-se altamente às proteínas. A meia-vida é de 5 a 8 horas e diminui na presença de fármacos indutores de enzimas. O alimento diminui a concentração plasmática máxima, mas não a área sob a curva de concentração (ver Capítulo 3). O comprometimento hepático provoca uma ligeira diminuição da depuração, podendo exigir uma dose menor. O fármaco é oxidado no fígado pela CYP3A. A eliminação ocorre principalmente pelas fezes (60 a 65%) e pela urina (25%).

TOPIRAMATO

O topiramato é um monossacarídeo substituído, estruturalmente diferente de todos os outros fármacos anticonvulsivantes.



Topiramato

Mecanismo de ação

O topiramato bloqueia o disparo repetitivo de neurônios da medula espinal em cultura, assim como o fazem a fenitoína e a carbamazepina. Por conseguinte, seu mecanismo de ação provavelmente envolva o bloqueio dos canais de Na^+ regulados por voltagem. O topiramato também atua nos canais de Ca^{2+} ativados por alta voltagem (tipo L). O fármaco potencializa o efeito inibitório do GABA, atuando em um local diferente dos sítios dos benzodiazepínicos ou dos barbitúricos. O topiramato também deprime a ação excitatória do cainato nos receptores de glutamato. Os múltiplos efeitos do fármaco podem surgir por uma ação principal sobre as cinases, alterando a fosforilação dos canais iônicos regulados por voltagem e por ligantes.

Usos clínicos

Os estudos clínicos do topiramato como monoterapia demonstraram sua eficácia contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas. O fármaco também foi aprovado para a síndrome de Lennox-Gastaut e pode ser efetivo nos espasmos infantis e até mesmo nas crises de ausência. O topiramato também está aprovado para o tratamento da enxaqueca. O uso do fármaco em transtornos psiquiátricos é controverso, e faltam dados controlados convincentes. Normalmente, as doses variam de 200 a 600 mg/dia, e alguns pacientes toleram doses acima de 1.000 mg/dia. A maioria dos médicos começa com uma dose baixa (50 mg/dia) e aumenta lentamente para evitar os efeitos colaterais. Vários estudos usaram o topiramato em monoterapia, com resultados alentadores. Embora não tenha sido observada qualquer reação idiossincrásica, os efeitos colaterais relacionados com a dose ocorrem mais frequentemente nas primeiras quatro semanas e consistem em sonolência, fadiga, tontura, retardo cognitivo, parestesias, nervosismo e confusão. A miopia aguda e o glaucoma podem exigir a interrupção imediata do fármaco. Foi também relatada a ocorrência de urolitíase. O topiramato é teratogênico em modelos animais, e foi relatada a ocorrência de hipospadias em lactentes do sexo masculino expostos *in utero* ao fármaco; entretanto, não foi possível estabelecer qualquer relação causal.

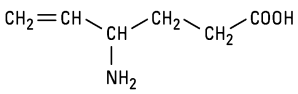
Farmacocinética

O topiramato é rapidamente absorvido (cerca de duas horas), e sua biodisponibilidade é de 80%. A presença de alimento não tem qualquer efeito sobre a absorção do fármaco, a ligação às proteínas plasmáticas é mínima (15%), e o metabolismo é apenas moderado (20 a 50%). Não há formação de metabólitos ativos. O fármaco é excretado principalmente em sua forma inalterada na urina. A meia-vida é de 20 a 30 horas. Embora sejam observados níveis elevados na presença de insuficiência renal e comprometimento hepático, não há qualquer efeito relacionado com a idade ou o sexo, qualquer autoindução ou qualquer inibição do metabolismo, e a cinética é linear. Ocorrem interações medicamentosas, que podem ser complexas; entretanto, o principal efeito é sobre os níveis de topiramato, e não sobre os níveis de outros fármacos anticonvulsivantes. Os anticoncepcionais orais podem ser menos efetivos na presença de topiramato, e podem ser necessárias doses mais altas de estrogênio.

VIGABATRINA

As pesquisas atuais que investigam fármacos para aumentar os efeitos do GABA incluem esforços para encontrar agonistas e

profármacos do GABA, inibidores da GABA-transaminase e inibidores da captação de GABA. A vigabatrina é um desses fármacos.



Vigabatrina

Mecanismo de ação

A vigabatrina é um inibidor irreversível da GABA-aminotransferase (GABA-T), a enzima responsável pela degradação do GABA. Além disso, pode inibir o transportador de GABA vesicular. A vigabatrina produz um aumento sustentado na concentração extracelular de GABA no cérebro. Isso leva a alguma dessensibilização dos receptores de $GABA_A$ sinápticos, porém ocorre uma ativação prolongada dos receptores de $GABA_A$ não sinápticos que produzem inibição tônica. Uma redução na atividade da glutamina-sintetase cerebral provavelmente é secundária à concentração aumentada de GABA. O fármaco mostra-se efetivo em uma ampla variedade de modelos convulsivos. A vigabatrina é comercializada na forma de racemato; o enantiômero *S*(+) é ativo, enquanto o *R*(−) parece ser inativo.

Usos clínicos

A vigabatrina mostra-se útil no tratamento das crises parciais e dos espasmos infantis. A meia-vida é de cerca de 6 a 8 horas, porém evidências consideráveis sugerem que a atividade farmacodinâmica do fármaco seja mais prolongada e não esteja bem correlacionada com a meia-vida plasmática. Nos lactentes, a dose é de 50 a 150 mg/dia. Nos adultos, a vigabatrina deve ser iniciada em uma dose oral de 500 mg duas vezes ao dia; pode ser necessário um total de 2 a 3 g (raramente mais) ao dia para obter uma eficácia completa.

As toxicidades típicas consistem em sonolência, tontura e ganho de peso. As reações adversas menos comuns, porém mais problemáticas, consistem em agitação, confusão e psicose; a doença mental preexistente representa uma contraindicação relativa. Houve um atraso na introdução do fármaco em todo o mundo, devido ao aparecimento de edema intramielínico reversível em ratos e cães. Hoje, esse fenômeno foi detectado em lactentes aos quais foi administrado o fármaco, e sua importância clínica não é conhecida. Além disso, a terapia a longo prazo com vigabatrina tem sido associada ao desenvolvimento de defeitos dos campos visuais periféricos em 30 a 50% dos pacientes. As lesões localizam-se na retina, aumentam com a exposição ao fármaco e não costumam ser reversíveis. Técnicas mais recentes, como tomografia de coerência óptica, podem definir melhor o defeito, que demonstrou ser difícil de quantificar. A vigabatrina em geral é reservada para uso em pacientes com espasmos infantis ou com crises parciais complexas refratárias a outros tratamentos.

ZONISAMIDA

A zonisamida é um derivado da sulfonamida. Seu principal local de ação parece ser o canal de Na^+; ela também atua nos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem do tipo T. O fármaco mostra-se efetivo contra as crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas, podendo também ser útil contra os espasmos infantis e determinadas mioclonias. Apresenta boa biodisponibilidade, cinética linear, baixa ligação às proteínas, excreção renal e meia-vida de 1 a 3 dias. As doses variam de 100 a 600 mg/dia em adultos e de 4 a 12 mg/dia em crianças. Os efeitos colaterais consistem em sonolência, prejuízo cognitivo e exantemas cutâneos potencialmente graves. A zonisamida não interage com outros fármacos anticonvulsivantes.

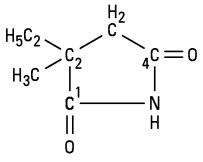
FÁRMACOS USADOS NAS CRISES GENERALIZADAS

ETOSSUXIMIDA

A etossuximida foi introduzida em 1960 como a terceira de três succinimidas comercializadas nos Estados Unidos. Esse medicamento tem pouca atividade contra o ECM, porém é consideravelmente eficaz contra convulsões por pentilenotetrazol; foi introduzido como fármaco para o "pequeno mal puro".

Química

A etossuximida é o último fármaco anticonvulsivante a ser comercializado cuja origem está na estrutura ureído cíclica. As três succinimidas anticonvulsivantes comercializadas nos Estados Unidos são a etossuximida, a fensuximida e a metsuximida. A metsuximida e a fensuximida possuem substituintes fenil, enquanto a etossuximida é a 2-etil-2-metilsuccinimida.



Etossuximida

Mecanismo de ação

A etossuximida exerce um efeito importante nas correntes de Ca^{2+}, reduzindo a corrente de baixo limiar (tipo T). Esse efeito é observado com concentrações terapeuticamente relevantes nos neurônios talâmicos. Acredita-se que as correntes de Ca^{2+} do tipo T proporcionem uma corrente marca-passo nos neurônios talâmicos responsáveis pela geração da descarga cortical rítmica de uma crise de ausência. Por conseguinte, a inibição dessa corrente poderia explicar a ação terapêutica específica da etossuximida. Um efeito recentemente descrito sobre os canais de K^+ retificadores de influxo também pode ser significativo.

Usos clínicos

Conforme previsto a partir de sua atividade em modelos de laboratório, a etossuximida mostra-se particularmente efetiva contra as crises de ausência, porém apresenta um espectro de atividade clínica muito estreito. A documentação de sua eficiência nas crises de ausência em seres humanos foi obtida com técnicas de registro eletroencefalográfico a longo prazo. Os dados disponíveis continuam mostrando que a etossuximida e o valproato são os fármacos de escolha para as crises de ausência, sendo mais efetivos do que a lamotrigina.

Farmacocinética

A absorção é completa após a administração das formas de dosagem orais. Os níveis máximos são observados 3 a 7 horas após a administração oral das cápsulas. A etossuximida não se liga às proteínas. O fármaco sofre metabolismo completo, principalmente por hidroxilação, a metabólitos inativos. A etossuximida tem uma depuração corporal total muito baixa (0,25 L/kg/dia).

Isso corresponde a uma meia-vida de cerca de 40 horas, embora tenham sido relatados valores de 18 a 72 horas.

Níveis terapêuticos e dosagem

Níveis terapêuticos de 60 a 100 μg/mL podem ser alcançados em adultos com doses de 750 a 1.500 mg/dia, embora doses e níveis sanguíneos mais baixos ou mais altos (até 125 mcg/mL) possam ser necessários e tolerados em alguns pacientes. A etossuximida exibe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio dinâmico. O fármaco deveria ser administrado em uma única dose ao dia, não fosse por seus efeitos gastrintestinais adversos; é comum a administração duas vezes ao dia.

Interações medicamentosas e toxicidade

A administração de etossuximida com ácido valproico resulta em diminuição da depuração do fármaco e concentrações mais altas no estado de equilíbrio dinâmico, devido à inibição do metabolismo. Não foi relatada qualquer outra interação medicamentosa importante para as succinimidas. O efeito colateral mais comum da etossuximida relacionado com a dose consiste em desconforto gástrico, incluindo dor, náuseas e vômitos. Quando um efeito colateral ocorre efetivamente, uma redução temporária da dose pode possibilitar uma adaptação. Outros efeitos colaterais relacionados com a dose consistem em letargia transitória ou fadiga e, com muito menos frequência, cefaleia, tontura, soluços e euforia. As alterações comportamentais em geral tendem a melhorar. Os efeitos colaterais não relacionados com a dose ou idiossincrásicos da etossuximida são extremamente incomuns.

FENSUXIMIDA E METSUXIMIDA

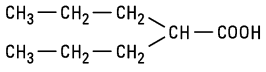
A fensuximida (que não está mais facilmente disponível) e a metsuximida são fenilsuccinimidas que foram desenvolvidas e comercializadas antes da etossuximida. São usadas principalmente como fármacos antiausência. Em geral, a metsuximida é considerada mais tóxica, e a fensuximida é menos efetiva do que a etossuximida. Diferentemente da etossuximida, esses dois compostos exibem alguma atividade contra as convulsões por ECM, e a metsuximida tem sido usada para crises parciais por alguns pesquisadores.

ÁCIDO VALPROICO E VALPROATO DE SÓDIO

Foi constatado que o valproato de sódio, também usado como ácido livre, o ácido valproico, apresenta propriedades anticonvulsivantes quando usado como solvente na pesquisa de outros fármacos efetivos contra convulsões. Foi comercializado na França em 1969, porém só foi aprovado nos Estados Unidos em 1978. O ácido valproico é totalmente ionizado no pH corporal, e, por essa razão, a forma ativa do fármaco pode ser considerada como sendo íon valproato, independentemente da administração de ácido valproico ou de um sal do ácido.

Química

O ácido valproico pertence a uma série de ácidos graxos carboxílicos que apresentam atividade anticonvulsivante; essa atividade parece ser maior para cadeias de carbono com comprimento de 5 a 8 átomos. As amidas e os ésteres do ácido valproico também são agentes anticonvulsivantes ativos.



Ácido valproico

Mecanismo de ação

A sequência temporal da atividade anticonvulsivante do valproato parece estar pouco correlacionada com os níveis sanguíneos ou teciduais do fármaco original, uma observação que leva a consideráveis especulações no que concerne ao princípio ativo e ao mecanismo de ação do ácido valproico. O valproato mostra-se ativo contra convulsões por pentilenotetrazol e por ECM. À semelhança da fenitoína e da carbamazepina, o valproato bloqueia o disparo repetitivo de alta frequência sustentado de neurônios em cultura com concentrações terapeuticamente relevantes. Sua ação contra as crises parciais pode representar uma consequência desse efeito sobre as correntes de Na^+. O bloqueio da excitação mediada pelo receptor de NMDA também pode ser importante. Muita atenção tem sido dispensada para os efeitos do valproato sobre o GABA. Vários estudos mostraram níveis elevados de GABA no cérebro após a administração de valproato, embora o mecanismo para esse aumento ainda não tenha sido totalmente esclarecido. Foi descrito um efeito do valproato para facilitar a ácido glutâmico-descarboxilase (GAD), a enzima responsável pela síntese de GABA. Um efeito inibitório sobre o transportador de GABA, o GAT-1, pode contribuir. Em concentrações muito altas, o valproato inibe a GABA-transaminase no cérebro, bloqueando, assim, a degradação do GABA. Todavia, nas doses relativamente baixas de valproato necessárias para abolir as convulsões por pentilenotetrazol, os níveis cerebrais de GABA podem permanecer inalterados. O valproato produz uma redução no conteúdo de aspartato do cérebro de roedores, porém a relevância desse efeito em sua ação anticonvulsivante não é conhecida.

O ácido valproico é um potente inibidor da histona-desacetilase e, por esse mecanismo, modifica a transcrição de muitos genes. Um efeito semelhante, porém em menor grau, é apresentado por alguns outros fármacos anticonvulsivantes (topiramato, carbamazepina e um metabólito do levetiracetam).

Usos clínicos

O valproato é muito efetivo contra crises de ausência e, com frequência, é preferido à etossuximida quando o paciente apresenta crises tônico-clônicas generalizadas concomitantes. O valproato é singular em sua capacidade de controlar determinados tipos de convulsões mioclônicas; em alguns casos, o efeito é muito notável. O fármaco mostra-se efetivo nas crises tônico-clônicas, em especial as que são primariamente generalizadas. Alguns pacientes com crises atônicas também podem responder, e algumas evidências sugerem que o fármaco seja efetivo nas crises parciais. O uso do valproato na epilepsia é pelo menos tão amplo quanto o de qualquer outro fármaco. Em certas ocasiões, são usadas formulações intravenosas para tratar o estado de mal epiléptico.

Outros usos do valproato incluem o tratamento do transtorno bipolar e a profilaxia da enxaqueca.

Farmacocinética

O valproato é bem absorvido após uma dose oral, com biodisponibilidade de mais de 80%. São observados níveis sanguíneos máximos dentro de 2 horas. O alimento pode retardar a absorção, e pode ocorrer redução da toxicidade se o fármaco for administrado após as refeições.

A ligação do ácido valproico às proteínas plasmáticas alcança 90%, embora a fração ligada seja ligeiramente reduzida com níveis sanguíneos acima de 150 mcg/mL. Como o valproato é altamente ionizado e ligado às proteínas, sua distribuição

é essencialmente restrita à água extracelular, com um volume de distribuição de cerca de 0,15 L/kg. Com doses mais altas, observa-se um aumento na fração livre do valproato, resultando em níveis totais do medicamento mais baixos do que o esperado. Por conseguinte, pode ser clinicamente útil determinar os níveis tanto do fármaco total quanto do fármaco livre. A depuração do valproato é baixa e dependente da dose; sua meia-vida varia de 9 a 18 horas. Cerca de 20% do fármaco são excretados como conjugados diretos do valproato.

O sal sódico do valproato é comercializado na Europa na forma de comprimidos e é muito higroscópico. Na América Central e na América do Sul, dispõe-se do sal de magnésio, que é consideravelmente menos higroscópico. O ácido livre do valproato foi comercializado pela primeira vez nos Estados Unidos em uma cápsula contendo óleo de milho; o sal de sódio também está disponível em xarope, principalmente para uso pediátrico. Um comprimido de revestimento entérico de divalproex sódico também é comercializado nos Estados Unidos. Esse produto melhorado, um composto de coordenação 1:1 de ácido valproico e valproato de sódio, é tão biodisponível quanto a cápsula, porém é absorvido muito mais lentamente e preferido por muitos pacientes. Concentrações máximas após a administração dos comprimidos de revestimento entérico são observadas em 3 a 4 horas. Dispõe-se de várias preparações de liberação prolongada, porém nem todas são bioequivalentes e podem exigir ajuste da dose.

Níveis terapêuticos e dosagem

As doses de 25 a 30 mg/kg/dia podem ser adequadas em alguns pacientes; todavia, outros podem necessitar de 60 mg/kg/dia ou até mesmo uma quantidade maior. Os níveis terapêuticos de valproato variam de 50 a 100 mcg/mL.

Interações medicamentosas

O valproato desloca a fenitoína das proteínas plasmáticas. Além das interações de ligação, o valproato inibe o metabolismo de vários fármacos, incluindo o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, resultando em concentrações mais altas desses agentes no estado de equilíbrio dinâmico. Por exemplo, a inibição do metabolismo do fenobarbital pode causar uma acentuada elevação dos níveis do barbitúrico, resultando em estupor ou coma. O valproato pode reduzir drasticamente a depuração da lamotrigina.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns do valproato relacionados com a dose consistem em náuseas, vômitos e outras queixas gastrintestinais, como dor abdominal e pirose. O fármaco deve ser iniciado gradualmente para evitar esses sintomas. A sedação é incomum com o valproato como única medicação, mas pode ser notável quando o fármaco é acrescentado ao fenobarbital. Com frequência, observa-se um tremor fino na presença de níveis mais elevados. Outros efeitos colaterais reversíveis, observados em um pequeno número de pacientes, incluem ganho de peso, aumento do apetite e queda dos cabelos.

A toxicidade idiossincrásica do valproato limita-se, em grande parte, à hepatotoxicidade, porém esta pode ser grave. Parece haver pouca dúvida quanto ao fato de a hepatotoxicidade do valproato ter sido responsável por mais de 50 casos fatais apenas nos Estados Unidos. O risco é maior para pacientes com menos de dois anos e para aqueles que tomam múltiplas medicações. Os valores iniciais da aspartato-aminotransferase podem não estar elevados nos pacientes suscetíveis, embora os níveis se tornem anormais subsequentemente. Os casos fatais têm ocorrido, em sua maior parte, em quatro meses após a instituição da terapia. Alguns médicos recomendam o tratamento com L-carnitina oral ou intravenosa tão logo haja suspeita de hepatotoxicidade grave. Recomenda-se uma monitoração cuidadosa da função hepática quando se inicia o fármaco; a hepatotoxicidade é reversível em alguns casos se a utilização do medicamento for interrompida. A outra resposta idiossincrásica observada com o valproato é a trombocitopenia, embora não existam casos documentados de sangramento anormal. Deve-se observar que o valproato é um fármaco anticonvulsivante efetivo e popular, e que apenas um número muito pequeno de pacientes apresentou efeitos tóxicos graves em decorrência de seu uso.

Vários estudos epidemiológicos do valproato confirmaram um aumento substancial na incidência de espinha bífida nos recém-nascidos de mulheres que tomaram o medicamento durante a gravidez. Além disso, foi relatada uma incidência aumentada de anormalidades cardiovasculares, orofaciais e digitais. Essas observações precisam ser fortemente consideradas na escolha dos fármacos durante a gravidez.

OXAZOLIDINEDIONAS

A **trimetadiona**, a primeira oxazolidinediona (Figura 24-3), foi introduzida como fármaco anticonvulsivante em 1945 e continuou sendo o fármaco de escolha para crises de ausência até a introdução das succinimidas, na década de 1950. Hoje, o uso das oxazolidinedionas — trimetadiona, parametadiona e dimetadiona — é muito limitado; as últimas duas não são facilmente disponíveis.

Esses compostos mostram-se ativos contra as convulsões induzidas por pentilenotetrazol. A trimetadiona eleva o limiar para descargas convulsivas após estimulação repetitiva do tálamo. A trimetadiona — ou, mais notadamente, seu metabólito ativo, a dimetadiona — apresenta o mesmo efeito da etossuximida sobre as correntes de Ca^{2+} talâmicas (reduzindo a corrente de Ca^{2+} do tipo T). Por conseguinte, a supressão das crises de ausência provavelmente dependa da inibição da ação de marca-passo dos neurônios talâmicos.

A trimetadiona sofre rápida absorção e alcança níveis máximos em uma hora após sua administração. O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas e é totalmente metabolizado no fígado por desmetilação a dimetadiona, que pode exercer a principal atividade anticonvulsivante. A dimetadiona tem uma meia-vida extremamente longa (240 horas). A faixa de níveis plasmáticos terapêuticos nunca foi estabelecida para a trimetadiona, embora tenham sido sugeridos níveis sanguíneos de trimetadiona acima de 20 mcg/mL e níveis de dimetadiona superiores a 700 mcg/mL. É necessária uma dose de 30 mg/kg/dia de trimetadiona para alcançar esses níveis em adultos.

O efeito colateral mais comum e incômodo das oxazolidinedionas relacionado com a dose consiste em sedação. A trimetadiona tem sido associada a muitos outros efeitos colaterais tóxicos, alguns dos quais são graves. Esses fármacos não devem ser usados durante a gravidez.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Nesta seção, são discutidos alguns fármacos não classificáveis por sua aplicação ao tipo de convulsão.

BENZODIAZEPÍNICOS

Seis benzodiazepínicos desempenham papéis proeminentes na terapia da epilepsia (ver também Capítulo 22). Embora muitos benzodiazepínicos sejam quimicamente semelhantes, a presença de alterações estruturais sutis resulta em diferenças em sua atividade e farmacocinética. Esses fármacos apresentam dois mecanismos de ação anticonvulsivante, que são utilizados em graus diferentes pelos seis compostos. Isso se torna evidente com a observação de que o diazepam é relativamente mais potente contra o eletrochoque, enquanto o clonazepam é mais potente contra o pentilenotetrazol (este último efeito correlaciona-se com uma ação nos sítios do receptor alostérico de GABA-benzodiazepínicos). Os possíveis mecanismos de ação são discutidos no Capítulo 22.

O **diazepam**, que é administrado por via intravenosa ou retal, é altamente efetivo para interromper a atividade convulsiva contínua, particularmente o estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado (ver adiante). Em certas ocasiões, o fármaco é administrado por via oral a longo prazo, apesar de não ser considerado muito efetivo nessa aplicação, provavelmente em virtude do rápido desenvolvimento de tolerância. Dispõe-se de um gel retal para pacientes refratários que precisam de um controle agudo das crises de atividade convulsiva. Em alguns estudos, o **lorazepam** parece mais efetivo e de ação mais longa do que o diazepam no tratamento do estado de mal epiléptico, sendo o seu uso preferido por alguns especialistas.

O **clonazepam** é um fármaco de ação longa com eficácia documentada contra as crises de ausência; em uma base de miligramas, é um dos agentes anticonvulsivantes mais potentes conhecidos. Esse fármaco também é efetivo em alguns casos de crises mioclônicas, e tentou-se seu uso nos espasmos infantis. A sedação é proeminente, particularmente no início da terapia; as doses iniciais devem ser pequenas. As doses máximas toleradas em geral situam-se na faixa de 0,1 a 0,2 mg/kg, porém podem ser necessárias muitas semanas de doses diárias gradualmente crescentes para alcançar essas dosagens em alguns pacientes. O **nitrazepam** não é comercializado nos Estados Unidos, porém é usado em muitos outros países, particularmente para os espasmos infantis e as crises mioclônicas. É menos potente do que o clonazepam, e sua superioridade em relação a esse fármaco não foi documentada.

O **clorazepato dipotássico** está aprovado nos Estados Unidos como adjuvante para o tratamento das crises parciais complexas em adultos. Os efeitos colaterais comuns consistem em sonolência e letargia; todavia, contanto que o fármaco seja aumentado gradualmente, podem ser administradas doses de até 45 mg/dia.

O **clobazam** não está disponível nos Estados Unidos, porém é comercializado na maioria dos países e é amplamente usado em uma variedade de tipos de convulsões. Trata-se de um 1,5-benzodiazepínico (outros benzodiazepínicos comercializados são 1,4-benzodiazepínicos), e foi relatado ter um potencial menos sedativo do que os benzodiazepínicos comercializados nos Estados Unidos. Não está claro se o fármaco apresenta vantagens clínicas significativas. O clobazam tem meia-vida de 18 horas e mostra-se efetivo em doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia. O fármaco interage efetivamente com alguns outros anticonvulsivantes e provoca efeitos adversos típicos dos benzodiazepínicos; em alguns pacientes, sua eficácia é limitada pelo desenvolvimento de tolerância. Possui um metabólito ativo, o norclobazam.

Farmacocinética

Ver Capítulo 22.

Limitações

A utilidade dos benzodiazepínicos é limitada por dois aspectos proeminentes. O primeiro consiste em seu efeito sedativo pronunciado, que é lamentável tanto no tratamento do estado de mal epiléptico quanto na terapia crônica. As crianças podem manifestar uma hiperatividade paradoxal, conforme observado com os barbitúricos. O segundo problema é a tolerância, em que as convulsões podem responder inicialmente, porém sofrem recidiva em poucos meses. A notável potência anticonvulsivante desses compostos frequentemente não pode ser concretizada devido a esses fatores limitantes.

ACETAZOLAMIDA

A acetazolamida é um diurético cuja principal ação consiste em inibir a anidrase carbônica (ver Capítulo 15). A acidose leve no cérebro pode constituir o mecanismo pelo qual o fármaco exerce sua atividade anticonvulsivante; de modo alternativo, a ação despolarizante dos íons bicarbonato que saem dos neurônios através dos canais iônicos do receptor de GABA pode ser reduzida pela inibição da anidrase carbônica. A acetazolamida tem sido usada para todos os tipos de convulsões, porém é seriamente limitada pelo rápido desenvolvimento de tolerância, com o retorno das convulsões em geral ocorrendo em poucas semanas. O fármaco pode desempenhar um papel especial em mulheres epilépticas que sofrem exacerbações das convulsões por ocasião da menstruação; pode-se obter uma melhora do controle das convulsões, e pode não haver desenvolvimento de tolerância, visto que o fármaco não é administrado continuamente. A dose habitual é de cerca de 10 mg/kg/dia até um máximo de 1.000 mg/dia.

Não foi constatada a efetividade de outro inibidor da anidrase carbônica, o **sultiamo**, como anticonvulsivante em estudos clínicos nos Estados Unidos. Esse fármaco é comercializado em vários outros países.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTICONVULSIVANTES

CLASSIFICAÇÃO DAS CONVULSÕES

Em geral, o tipo de medicamento usado para a epilepsia depende da natureza empírica da convulsão. Por esse motivo, esforços consideráveis foram envidados para classificar as convulsões, de modo que os médicos fossem capazes de estabelecer um "diagnóstico de convulsão" e, com essa base, prescrever uma terapia apropriada. Erros no diagnóstico da convulsão levam ao uso de fármacos incorretos, e sobrevém um ciclo desagradável, em que o controle inadequado da convulsão é acompanhado de doses crescentes e toxicidade do medicamento. Conforme já assinalado, as convulsões são divididas em dois grupos: parciais e generalizadas. Os fármacos usados para as crises parciais são mais ou menos os mesmos para todos os subtipos de crises parciais, enquanto aqueles usados para as crises generalizadas são determinados pelo subtipo específico de convulsão. A Tabela 24-1 fornece um resumo da classificação internacional das crises epilépticas.

Crises parciais

As crises parciais são aquelas em que se pode verificar um início localizado da crise, seja por observação clínica ou por registro eletroencefalográfico. A crise começa em um local específico

do cérebro. Existem três tipos de crises parciais, que são determinados, até certo ponto, pelo grau de comprometimento do cérebro pela descarga anormal.

A crise parcial menos complicada é a **crise parcial simples**, caracterizada por disseminação mínima da descarga anormal, de modo que tanto a consciência quanto a percepção normal são preservadas. Por exemplo, o paciente pode ter um início súbito de contração clônica de um membro de 60 a 90 segundos de duração; a fraqueza residual pode durar 15 a 30 minutos após a crise. O paciente está totalmente consciente da crise e pode descrevê-la de modo detalhado. O eletroencefalograma pode revelar uma descarga anormal altamente localizada na porção acometida do cérebro.

A **crise parcial complexa** também tem um início localizado, porém a descarga torna-se mais disseminada (geralmente bilateral) e quase sempre acomete o sistema límbico. A maioria das crises parciais complexas surge em um dos lobos temporais, possivelmente devido à suscetibilidade dessa área do cérebro a agressões, como hipoxia ou infecção. Do ponto de vista clínico, o paciente pode ter um breve aviso, seguido de alteração da consciência, durante a qual alguns indivíduos ficam com o olhar fixo, enquanto outros cambaleiam ou até mesmo caem. Entretanto, a maioria demonstra fragmentos de comportamento motor integrado, denominados **automatismos**, dos quais o paciente não tem memória. Os automatismos típicos consistem em estalar os lábios, deglutir, manusear coisas de modo desajeitado, coçar e até mesmo andar sem rumo. Depois de 30 a 120 segundos, o paciente tem uma recuperação gradual da consciência normal, mas pode sentir-se cansado ou indisposto por várias horas após a crise.

O último tipo de crise parcial é a **crise com generalização secundária**, em que uma crise parcial precede imediatamente uma crise tônico-clônica (grande mal) generalizada. Esse tipo é descrito a seguir.

Crises generalizadas

As crises generalizadas são aquelas nas quais não há evidências de início localizado. Esse grupo é muito heterogêneo.

As **crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal)** são as mais drásticas de todas as crises epilépticas e caracterizam-se por rigidez tônica de todos os membros, seguida, em 15 a 30 segundos, de tremor que, na realidade, consiste em uma interrupção do tônus pelo relaxamento. À medida que as fases de relaxamento tornam-se mais longas, a crise entra na fase clônica, com contração maciça do corpo. A contração clônica diminui no decorrer de 60 a 120 segundos, e o paciente costuma ficar em um estado de estupor; ele pode morder a língua ou a bochecha, e é comum haver incontinência urinária. As crises tônico-clônicas generalizadas primárias começam sem qualquer evidência de início localizado, enquanto as crises tônico-clônicas generalizadas secundárias são precedidas de outro tipo de convulsão, geralmente uma crise parcial. O tratamento clínico de ambas as crises tônico-clônicas generalizadas primária e secundária é o mesmo e consiste na administração de fármacos apropriados para as crises *parciais*.

A **crise de ausência (pequeno mal)** caracteriza-se por início súbito e cessação abrupta. Em geral, sua duração é de menos de 10 segundos e raramente mais de 45 segundos. Ocorre alteração da consciência; a crise também pode estar associada a contrações clônicas discretas das pálpebras ou dos membros, com alterações do tônus postural, fenômenos autônomos e automatismos. A ocorrência de automatismos pode complicar a diferenciação clínica das crises parciais complexas em alguns pacientes. As crises de ausência começam na infância ou na adolescência e podem ocorrer até centenas de vezes em um dia. Durante a crise, o eletroencefalograma mostra um padrão de ponta-onda de 2,5 a 3,5 Hz altamente característico. Os pacientes com crise de ausência típica apresentam convulsões com alterações posturais que são mais abruptas, e, com frequência, esses pacientes têm retardo mental; o eletroencefalograma pode exibir uma descarga de ponta-onda mais lenta, e as convulsões podem ser mais refratárias à terapia.

A **contração mioclônica** é observada, em maior ou menor grau, em uma ampla variedade de convulsões, incluindo crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises de ausência e espasmos infantis. O tratamento das crises que incluem contração mioclônica deve ser direcionado para o tipo de crise primária, e não para a mioclonia. Entretanto, alguns pacientes apresentam contração mioclônica como principal tipo de crise, e alguns exibem contração mioclônica frequente e crises tônico-clônicas generalizadas ocasionais, sem sinais visíveis de déficit neurológico. Existem muitos tipos de mioclonia, e muito esforço já foi envidado na tentativa de classificar essa entidade.

As **crises atônicas** são aquelas nas quais o paciente sofre uma súbita perda do tônus postural. Se estiver de pé, o paciente pode cair subitamente e machucar-se. Se estiver sentado, a cabeça e o tronco podem subitamente cair para a frente. Apesar de sua observação mais frequente em crianças, esse tipo de crise não é incomum em adultos. Muitos pacientes com crises atônicas usam capacetes para evitar lesões na cabeça. Em alguns casos, pode-se observar um *aumento* momentâneo do tônus, daí o uso do termo "crise tônico-atônica".

Os **espasmos infantis** constituem uma síndrome epiléptica, e não um tipo de convulsão. As crises, embora algumas vezes fragmentadas, são mais frequentemente bilaterais e são incluídas, para fins pragmáticos, nas crises generalizadas. Com mais frequência, essas crises caracterizam-se, do ponto de vista clínico, por contrações mioclônicas recorrentes e breves do corpo, com súbita flexão ou extensão do corpo e dos membros; todavia, as formas de espasmos infantis são muito heterogêneas. Cerca de 90% dos pacientes acometidos têm sua primeira crise antes de um ano de idade. Na maioria dos casos, ocorre retardo mental, presumivelmente devido à mesma causa dos espasmos. Em muitos pacientes, a causa não é conhecida, porém foram sugeridos distúrbios amplamente distintos, como infecção, kernicterus, esclerose tuberosa e hipoglicemia. Em alguns casos, o eletroencefalograma é característico. Os fármacos usados para o tratamento dos espasmos infantis são efetivos apenas em alguns pacientes; há poucas evidências de que o retardo cognitivo seja aliviado por terapia, mesmo quando as crises desaparecem.

ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

No planejamento de uma estratégia terapêutica, prefere-se o uso de um único fármaco, em especial nos pacientes que não estão gravemente acometidos e que podem se beneficiar da vantagem de menos efeitos colaterais com o uso de monoterapia. Para aqueles com crises de controle difícil, costumam ser usados múltiplos fármacos de modo concomitante.

No caso da maioria dos anticonvulsivantes mais antigos, as relações entre os níveis sanguíneos e os efeitos terapêuticos

TABELA 24-2 Faixas de referência das concentrações séricas de alguns fármacos anticonvulsivantes

Fármaco anticonvulsivante	Faixa de referência (μmol/L)[1]	Fator de conversão (F)[2]
FÁRMACOS MAIS ANTIGOS		
Carbamazepina	15-45	4,23
Clobazam	0,1-1,0	3,32
Clonazepam	60-220 nmol/L	3,17
Etossuximida	300-600	7,08
Fenitoína	40-80	3,96
Fenobarbital	50-130	4,31
Valproato	300-600	7,08
FÁRMACOS MAIS RECENTES (Depois de 1990)		
Felbamato	125-250	4,20
Gabapentina	70-120	5,83
Lamotrigina	10-60	3,90
Levetiracetam	30-240	5,88
Oxcarbazepina[3]	50-140	3,96
Pregabalina[4]	1-50	6,33
Tiagabina	50-250 nmol/L	2,43
Topiramato	15-60	2,95
Zonisamida	45-180	4,71

[1] Esses dados são apresentados apenas como diretriz geral. Muitos pacientes irão responder melhor com diferentes níveis, e alguns podem apresentar efeitos colaterais relacionados com o fármaco dentro da faixa terapêutica média apresentada.

[2] Para converter em mcg/mL ou mg/L, dividir μmol/L pelo fator de conversão F.

[3] Metabólito mono-hidroxi.

[4] Não está bem estabelecida.

Modificada e atualizada, com permissão, de Johannessen SI, Landmark CJ: Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. Expert Rev Neurother 2008;8:929.

já foram caracterizadas em alto grau. O mesmo se aplica à farmacocinética desses fármacos. Essas relações proporcionam vantagens significativas no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o tratamento da epilepsia. O índice terapêutico da maioria dos fármacos anticonvulsivantes é baixo, e a toxicidade não é incomum. Por conseguinte, o tratamento efetivo das crises com frequência requer um conhecimento dos níveis terapêuticos e das propriedades farmacocinéticas, bem como das toxicidades características de cada agente. As determinações dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes podem ser muito úteis quando combinadas com as observações clínicas e os dados farmacocinéticos (Tabela 24-2). A relação entre o controle da crise e os níveis plasmáticos do fármaco é variável e frequentemente menos definida para os fármacos comercializados desde 1990.

TRATAMENTO DA EPILEPSIA

CRISES PARCIAIS E CRISES TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS

Durante muitos anos, a escolha dos fármacos para as crises parciais e tônico-clônicas limitou-se, em geral, à fenitoína, à carbamazepina ou aos barbitúricos. Existe uma forte tendência a limitar o uso dos anticonvulsivantes sedativos, como os barbitúricos e os benzodiazepínicos, a pacientes que não consigam tolerar outras medicações; essa tendência levou, na década de 1980, a um aumento no uso da carbamazepina. Embora a carbamazepina e a fenitoína continuem sendo amplamente usadas, os fármacos mais recentes (comercializados depois de 1990) são, em sua maioria, efetivos contra esses mesmos tipos de crises. No caso dos fármacos mais antigos, tanto a eficácia quanto os efeitos colaterais a longo prazo já estão bem estabelecidos, e isso cria um nível de confiança, apesar da tolerabilidade questionável. Os fármacos mais recentes apresentam, em sua maior parte, um espectro mais amplo de atividade, e muitos deles são bem tolerados; por conseguinte, os fármacos mais novos costumam ser preferidos aos mais antigos. Embora alguns dados sugiram que a maioria desses fármacos mais recentes confere um risco aumentado de fraturas não traumáticas, a escolha de um fármaco nessa base ainda não é prática.

CRISES GENERALIZADAS

As questões (descritas anteriormente) relacionadas com a escolha entre fármacos antigos e novos também se aplicam ao grupo de crises generalizadas.

Os fármacos usados para as crises tônico-clônicas generalizadas são os mesmos utilizados para as crises parciais; além disso, o valproato é claramente útil.

Pelo menos três fármacos são efetivos contra as crises de ausência. Dois deles não são sedativos e, portanto, são preferidos: a etossuximida e o valproato. O clonazepam também é altamente efetivo, porém apresenta as desvantagens de efeitos colaterais relacionados com a dose e desenvolvimento de tolerância. A lamotrigina e o topiramato também podem ser úteis.

As síndromes mioclônicas específicas costumam ser tratadas com valproato; pode-se utilizar uma formulação intravenosa agudamente, se necessário. O valproato não é sedativo e pode ser notavelmente efetivo. Outros pacientes respondem ao clonazepam, ao nitrazepam ou a outros benzodiazepínicos, embora possam ser necessárias altas doses, acompanhadas de sonolência. A zonisamida e o levetiracetam podem ser úteis. Outra síndrome mioclônica específica, a epilepsia mioclônica juvenil, pode ser agravada pela fenitoína ou pela carbamazepina; o valproato constitui o fármaco de escolha, seguido da lamotrigina e do topiramato.

As crises atônicas com frequência são refratárias a todos os medicamentos disponíveis, embora alguns relatos sugiram que o valproato possa ser benéfico, assim como a lamotrigina. Foi relatado que os benzodiazepínicos melhoram o controle das crises em alguns desses pacientes, porém esses fármacos podem agravar as crises em outros. Foi demonstrado que o felbamato é efetivo em alguns casos, embora a toxicidade idiossincrásica do fármaco limite seu uso. Se a perda do tônus parece constituir parte de outro tipo de crise (p. ex., crise de ausência ou parcial complexa), todo esforço deve ser envidado para tratar vigorosamente esse outro tipo, na esperança de obter um alívio simultâneo do componente atônico da crise. A dieta cetogênica também pode ser útil.

FÁRMACOS USADOS NOS ESPASMOS INFANTIS

Infelizmente, o tratamento dos espasmos infantis limita-se a uma melhora do controle das convulsões, e não de outras características do transtorno, como retardo mental. A maioria dos pacientes recebe um ciclo de corticotropina intramuscular, embora alguns médicos assinalem que a prednisona pode ser igualmente efetiva, podendo ser administrada por via oral. Os estudos clínicos conduzidos foram incapazes de resolver o problema. Em ambos os casos, a terapia frequentemente precisa ser interrompida, devido à ocorrência de efeitos colaterais. Se houver recidiva das convulsões, podem ser administrados ciclos repetidos de corticotropina ou corticosteroides, ou pode-se tentar o uso de outros fármacos. Na atualidade, uma corticotropina de depósito para injeção foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento dos espasmos infantis, sejam eles de etiologia criptogênica ou sintomática. Outros fármacos amplamente usados são os benzodiazepínicos, como o clonazepam ou o nitrazepam; sua eficácia nessa síndrome heterogênea pode ser quase tão boa quanto à dos corticosteroides. A vigabatrina mostra-se efetiva e é considerada o fármaco de escolha por muitos neurologistas pediatras. O mecanismo de ação dos corticosteroides ou da corticotropina no tratamento dos espasmos infantis não é conhecido, mas pode envolver uma redução dos processos inflamatórios.

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Existem muitas formas de estado de mal epiléptico. A mais comum, o estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado, é uma emergência potencialmente fatal, que exige tratamento cardiovascular, respiratório e metabólico imediato, bem como terapia farmacológica, terapia esta que quase sempre exige a administração intravenosa de medicamentos anticonvulsivantes. O diazepam é o fármaco mais efetivo na maioria dos pacientes para interromper as crises, sendo administrado por injeção intravenosa direta, até uma dose total máxima de 20 a 30 mg nos adultos. O diazepam intravenoso pode deprimir a respiração (e, com menos frequência, a função cardiovascular), e deve-se dispor imediatamente de recursos para reanimação durante sua administração. O efeito do diazepam não é duradouro, porém o intervalo de 30 a 40 minutos sem convulsões possibilita a instituição de uma terapia mais definitiva. Alguns médicos preferem o lorazepam, que é equivalente ao diazepam em seu efeito, mas que talvez seja de ação um pouco mais longa. Para pacientes que não estão realmente em crise, a terapia com diazepam pode ser omitida, e o paciente é então tratado imediatamente com um fármaco de ação longa, como a fenitoína.

Até a introdução da fosfenitoína, a base para a terapia continuada no estado de mal epiléptico era a fenitoína intravenosa, que é efetiva e não sedativa. Pode ser administrada na forma de uma dose de ataque de 13 a 18 mg/kg nos adultos; o erro habitual cometido é administrar uma dose muito pequena. A administração deve alcançar uma taxa máxima de 50 mg/min. É mais seguro administrar o fármaco diretamente por injeção intravenosa, embora também possa ser diluído em soro fisiológico; ele precipita rapidamente na presença de glicose. É necessário efetuar uma monitoração cuidadosa do ritmo cardíaco e da pressão arterial, particularmente no indivíduo idoso. Pelo menos parte da cardiotoxicidade provém do propilenoglicol no qual a fenitoína é dissolvida. A fosfenitoína, que é livremente solúvel em soluções intravenosas, sem a necessidade de propilenoglicol ou de outros agentes de solubilização, é um fármaco parenteral mais seguro. Em virtude de seu maior peso molecular, esse profármaco é de dois terços a três quartos mais potente que a fenitoína em base de miligramas.

Nos pacientes epilépticos anteriormente tratados, a administração de uma grande dose de ataque de fenitoína pode causar alguma toxicidade relacionada com a dose, como ataxia. Em geral, isso representa um problema relativamente menor durante o episódio agudo de mal epiléptico, sendo facilmente aliviado com ajuste posterior dos níveis plasmáticos.

Para pacientes que não respondem à fenitoína, pode-se administrar fenobarbital em grandes doses: 100 a 200 mg por via intravenosa até um total de 400 a 800 mg. A depressão respiratória é uma complicação comum, em especial se já foram administrados benzodiazepínicos, e não se deve hesitar em instituir intubação e ventilação.

Embora outros fármacos como a lidocaína tenham sido recomendados para o tratamento do estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado, costuma ser necessária uma anestesia geral nos casos altamente resistentes.

Para pacientes no estado de ausência, os benzodiazepínicos continuam sendo os fármacos de primeira escolha. Raramente, pode ser necessário administrar valproato intravenoso.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICOLOGIA DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

TERATOGENICIDADE

O potencial de teratogenicidade dos fármacos anticonvulsivantes é controverso e importante. É importante porque a

teratogenicidade resultante do tratamento farmacológico a longo prazo de milhões de pessoas em todo mundo pode ter efeitos profundos, mesmo se esses efeitos ocorrerem em apenas uma pequena porcentagem de casos. É controverso porque tanto a epilepsia quanto os fármacos anticonvulsivantes são heterogêneos, e existem poucos pacientes epilépticos para estudo que não estejam recebendo esses fármacos. Além disso, as pacientes com epilepsia grave, nas quais os fatores genéticos, mais do que os fatores farmacológicos, podem assumir maior importância na ocorrência de malformações fetais, frequentemente estão em uso de múltiplos fármacos anticonvulsivantes em altas doses.

Apesar dessas limitações, parece que — qualquer que seja a causa — as crianças nascidas de mães em uso de fármacos anticonvulsivantes apresentam risco aumentado, talvez duas vezes, de malformações congênitas. A fenitoína foi implicada em uma síndrome específica, denominada **síndrome fetal da hidantoína**, embora nem todos os pesquisadores estejam convencidos de sua existência, e uma síndrome semelhante ter sido atribuída tanto ao fenobarbital quanto à carbamazepina. O valproato, conforme assinalado anteriormente, também foi implicado em uma malformação específica, a espinha bífida. Estima-se que uma mulher grávida em uso de ácido valproico ou de valproato de sódio tenha um risco de 1 a 2% de gerar uma criança com espinha bífida. O topiramato demonstrou ter alguma teratogenicidade em testes realizados com animais e, conforme assinalado anteriormente, no feto humano do sexo masculino.

Ao lidar com o problema clínico de uma mulher grávida com epilepsia, a maioria dos epileptologistas concorda que, embora seja importante minimizar a exposição aos fármacos anticonvulsivantes, tanto em quantidade quanto em dosagem, também é importante não permitir que as convulsões maternas ocorram sem controle.

SUSPENSÃO

A suspensão dos fármacos anticonvulsivantes, seja de modo acidental ou programado, pode causar aumento na frequência e na gravidade das crises. Os dois fatores a considerar são os efeitos da própria retirada e a necessidade de supressão farmacológica contínua das convulsões em cada paciente. Em muitos casos, ambos os fatores precisam ser considerados. Entretanto, é importante observar que a interrupção abrupta dos fármacos anticonvulsivantes geralmente não provoca convulsões em pacientes não epilépticos, contanto que os níveis do fármaco não estejam acima da faixa terapêutica habitual quando ele for interrompido.

Alguns medicamentos são mais facilmente retirados do que outros. Em geral, a suspensão dos fármacos antiausência é mais fácil que a daqueles necessários para as crises parciais ou tônico-clônica generalizadas. Os barbitúricos e os benzodiazepínicos são os mais difíceis de suspender; pode haver necessidade de várias semanas ou meses, com reduções muito graduais da dose, para obter a remoção ambulatorial completa.

Devido à heterogeneidade da epilepsia, a interrupção completa da administração de fármacos anticonvulsivantes representa um problema particularmente difícil. Se um paciente ficar sem crises por 3 ou 4 anos, uma tentativa de suspensão gradual com frequência é justificada.

SUPERDOSAGEM

Os fármacos anticonvulsivantes são depressores do sistema nervoso central, porém é raro serem letais. Em geral, são necessários níveis sanguíneos muito altos antes que a superdosagem possa ser considerada potencialmente fatal. O efeito mais perigoso dos fármacos anticonvulsivantes após superdosagens grandes consiste em depressão respiratória, que pode ser potencializada por outros agentes, como o álcool. O tratamento da superdosagem de anticonvulsivantes é de suporte; não devem ser usados estimulantes. Os esforços para acelerar a remoção dos fármacos anticonvulsivantes, como alcalinização da urina (a fenitoína é um ácido fraco), costumam ser ineficazes.

SUICÍDIO

Em 2008, foi efetuada uma análise pela FDA do comportamento suicida durante estudos clínicos de fármacos anticonvulsivantes. A presença de comportamento suicida ou de ideação suicida foi de 0,37% em pacientes em uso de fármacos ativos e de 0,24% em pacientes em uso de placebo. De acordo com um analista, isso representa um número adicional de 2 em cada 1.000 pacientes com esses pensamentos ou comportamentos. Embora toda a classe de fármacos possa ter algumas mudanças na bula, a razão de chances para a carbamazepina e o valproato foi de menos de 1, e não se dispõe de dados para a fenitoína. Ainda não foi estabelecido se esse efeito é real ou se está intimamente associado a esse distúrbio debilitante grave — com sua taxa de suicídio inerentemente alta.

RESUMO Fármacos anticonvulsivantes

Subclasse	Mecanismo de ação	Farmacocinética	Aplicações clínicas	Toxicidades, interações
UREÍDOS CÍCLICOS				
• Fenitoína, fosfenitoína	Bloqueiam o disparo de alta frequência dos neurônios por sua ação sobre os canais de Na^+ regulados por voltagem (RV) • diminuem a liberação sináptica de glutamato	Absorção dependente da formulação • ligam-se altamente às proteínas plasmáticas • nenhum metabólito ativo • eliminação dependente da dose, meia-vida de 12 a 36 horas • fosfenitoína por via intravenosa (IV), intramuscular (IM)	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais	*Toxicidade*: Diplopia, ataxia, hiperplasia gengival, hirsutismo, neuropatia • *Interações*: Fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, fluoxetina, fluconazol, digoxina, quinidina, ciclosporina, esteroides, anticoncepcionais orais, outros
• Primidona	Semelhante à fenitoína, porém convertida em fenobarbital	Bem absorvida por via oral • não se liga altamente às proteínas plasmáticas • concentrações máximas em 2 a 6 horas • meia-vida de 10 a 25 horas • dois metabólitos ativos (fenobarbital e feniletilmalonamida)	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais	*Toxicidade*: Sedação, problemas cognitivos, ataxia, hiperatividade • *Interações*: Semelhantes àquelas do fenobarbital
• Fenobarbital	Aumenta as respostas fásicas do receptor de $GABA_A$ • reduz as respostas sinápticas excitatórias	Absorção quase completa • não se liga significativamente às proteínas plasmáticas • concentrações máximas em 0,5 a 4 horas • nenhum metabólito ativo • a meia-vida varia de 75 a 125 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises mioclônicas, crises generalizadas, convulsões neonatais, estado de mal epiléptico	*Toxicidade*: Sedação, problemas cognitivos, ataxia, hiperatividade • *Interações*: Valproato, carbamazepina, felbamato, fenitoína, ciclosporina, felodipino, lamotrigina, nifedipino, nimodipino, esteroides, teofilina, verapamil, outros
• Etossuximida	Redução das correntes de Ca^{2+} de baixo limiar (tipo T)	Bem absorvida por via oral, com níveis máximos em 3 a 7 horas • não se liga às proteínas • metabolismo completo a compostos inativos • a meia-vida geralmente de 40 horas	Crises de ausência	*Toxicidade*: Náuseas, cefaleia, tontura, hiperatividade • *Interações*: Valproato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina
TRICÍCLICOS				
• Carbamazepina	Bloqueia o disparo de alta frequência dos neurônios por sua ação sobre os canais de Na^+ RV • diminui a liberação sináptica de glutamato	Bem absorvida por via oral, com níveis máximos em 6 a 8 horas • nenhuma ligação significativa às proteínas • metabolizada, em parte, a 10,11-epóxido ativo • a meia-vida do fármaco original varia de 8 a 12 horas em pacientes tratados até 36 horas em indivíduos normais	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais	*Toxicidade*: Náuseas, diplopia, ataxia, hiponatremia, cefaleia • *Interações*: Fenitoína, carbamazepina, valproato, fluoxetina, verapamil, antibióticos macrolídeos, isoniazida, propoxifeno, danazol, fenobarbital, primidona, muitos outros
• *Oxcarbazepina: Semelhante à carbamazepina; meia-vida mais curta, porém metabólito ativo com maior duração e menos interações relatadas*				
• *Acetato de eslicarbazepina: Semelhante à oxcarbazepina, porém foi demonstrado ser efetivo quando administrado uma vez ao dia, podendo ser convertido mais rapidamente no metabólito ativo*				
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Diazepam	Potencializa as respostas ao $GABA_A$	Bem absorvido por via oral • a administração retal produz uma concentração máxima em ~ 1, com 90% de biodisponibilidade • IV para o estado de mal epiléptico • liga-se altamente às proteínas • metabolismo extenso a vários metabólitos ativos • meia-vida de ~2 dias	Estado de mal epiléptico, crises em salvas	*Toxicidade*: Sedação • *Interações*: Mínimas
• Clonazepam	Igual ao do diazepam	> 80% de biodisponibilidade • metabolismo extenso, porém sem metabólitos ativos • meia-vida de 20 a 50 horas	Crises de ausência, crises mioclônicas, espasmos infantis	*Toxicidade*: Semelhante à do diazepam • *Interações*: Mínimas
• *Lorazepam: Semelhante ao diazepam*				
• *Clobazam: As indicações incluem crises de ausência, crises mioclônicas, espasmos infantis*				

(continua)

Subclasse	Mecanismo de ação	Farmacocinética	Aplicações clínicas	Toxicidades, interações
DERIVADOS DO GABA				
• Gabapentina	Diminui a transmissão excitatória ao atuar sobre os canais de Ca^{2+} RV pré-sinapticamente (subunidade $\alpha_2\delta$)	Biodisponibilidade de 50%, diminuindo com doses crescentes • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • meia-vida de 6 a 8 horas	Crises tônico-clônico generalizadas, crises parciais, crises generalizadas	*Toxicidade*: Sonolência, tontura, ataxia • *Interações*: Mínimas
• Pregabalina	Igual ao da gabapentina	Bem absorvida por via oral • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • meia-vida de 6 a 7 horas	Crises parciais	*Toxicidade*: Sonolência, tontura, ataxia • *Interações*: Mínimas
• Vigabatrina	Inibe irreversivelmente a GABA-transaminase	Biodisponibilidade de 70% • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • meia-vida de 5 a 7 horas (não relevante, devido ao mecanismo de ação)	Crises parciais, espasmos infantis	*Toxicidade*: Sonolência, tontura, psicose, perda dos campos visuais • *Interações*: Mínimas
OUTROS				
• Valproato	Bloqueia o disparo de alta frequência dos neurônios • modifica o metabolismo dos aminoácidos	Bem absorvido a partir de várias formulações • liga-se altamente às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo • meia-vida de 9 a 16 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises generalizadas, crises de ausência, crises mioclônicas	*Toxicidade*: Náuseas, tumores, ganho de peso, queda dos cabelos, efeito teratogênico, hepatotóxico • *Interações*: Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, rifampicina, etossuximida, primidona
• Lamotrigina	Prolonga a inativação dos canais de Na^+ RV • atua pré-sinapticamente nos canais de Ca^{2+} RV, diminuindo a liberação de glutamato	Bem absorvida por via oral • nenhuma ligação significativa às proteínas • extenso metabolismo, porém sem metabólitos ativos • meia-vida de 25 a 35 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises generalizadas, crises parciais, crises de ausência	*Toxicidade*: Tontura, cefaleia, diplopia, exantema • *Interações*: Valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, succinimidas, sertralina, topiramato
• Levetiracetam	Ação sobre a proteína sináptica SV_2A	Bem absorvido por via oral • não se liga às proteínas plasmáticas • metabolizado a três metabólitos inativos • meia-vida de 6 a 11 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises generalizadas	*Toxicidade*: Nervosismo, tontura, depressão, convulsões • *Interações*: Raras
• Retigabina	Aumenta a abertura dos canais de K^+	Rapidamente absorvida • requer doses 3 vezes/dia	Tratamento adjuvante das crises parciais	*Toxicidade*: Tontura, sonolência, confusão, visão embaçada • *Interações*: Mínimas
• Rufinamida	Prolonga a inativação dos canais de Na^+ RV	Bem absorvida por via oral • concentrações máximas em 4 a 6 horas • meia-vida de 6 a 10 horas • ligação mínima às proteínas plasmáticas • nenhum metabólito ativo • excretada, em grande parte, na urina	Tratamento adjuvante da síndrome de Lennox-Gastaut	*Toxicidade*: Sonolência, vômitos, pirexia, diarreia • *Interações*: Não é metabolizada pelas enzimas P450, porém pode haver interações com fármacos anticonvulsivantes
• Tiagabina	Bloqueia a recaptação de GABA no prosencéfalo por bloqueio seletivo de GAT-1	Bem absorvida • liga-se altamente às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo, porém sem metabólitos ativos • meia-vida de 4 a 8 horas	Crises parciais	*Toxicidade*: Nervosismo, tontura, depressão, convulsões • *Interações*: Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona
• Topiramato	Múltiplas ações na função sináptica, provavelmente por ações na fosforilação	Bem absorvido • não se liga às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo, porém 40% são excretados de modo inalterado na urina • nenhum metabólito ativo • a meia-vida é de 20 horas, porém diminui com a administração concomitante de fármacos	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises generalizadas, crises de ausência, enxaqueca	*Toxicidade*: Sonolência, retardo cognitivo, confusão, parestesias • *Interações*: Fenitoína, carbamazepina, anticoncepcionais orais, lamotrigina, lítio?
• Zonisamida	Bloqueia o disparo de alta frequência por sua ação sobre os canais de Na^+ RV	Biodisponibilidade oral de aproximadamente 70% • ligação mínima às proteínas plasmáticas • > 50% metabolizados • meia-vida de 50 a 70 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises mioclônicas	*Toxicidade*: Sonolência, prejuízo cognitivo, confusão, baixa concentração • *Interações*: Mínimas
• Lacosamida	Aumenta a inativação lenta dos canais de Na^+ • bloqueia o efeito das neurotrofinas (por CRMP-2)	Bem absorvida • ligação mínima às proteínas • um metabólito importante não ativo • meia-vida de 12 a 14 horas	Crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais	*Toxicidade*: Tontura, cefaleia, náuseas • pequeno aumento do intervalo PR • *Interações*: Mínimas

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Ácido valproico
Oral: cápsulas de 250 mg; xarope de 250 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 125, 250, 500 mg (na forma de divalproex sódico)
Parenteral: 100 mg/mL em frasco de 5 mL para injeção IV

Carbamazepina
Oral: comprimidos de 200 mg; comprimidos mastigáveis de 100 mg; suspensão de 100 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 100, 200, 400 mg; cápsulas de 200, 300 mg

Clonazepam
Oral: comprimidos de 0,5, 1, 2 mg

Clorazepato dipotássico
Oral: comprimidos, cápsulas de 3,75; 7,5; 15 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 11,25; 22,5 mg

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg; soluções de 5 mg/5 mL, 5 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção IV
Retal: solução retal viscosa de 2,5; 5; 10; 15; 20 mg

Eslicarbazepina
Oral: comprimidos de 400 mg

Estiripentol
Oral: cápsulas de 250, 500 mg

Etossuximida
Oral: cápsulas de 250 mg; xarope de 250 mg/5 mL

Etotoína
Oral: comprimidos de 250, 500 mg

Felbamato
Oral: comprimidos de 400, 600 mg; suspensão de 600 mg/5 mL

Fenitoína
Oral (de liberação imediata): cápsulas de 100 mg; comprimidos mastigáveis de 50 mg; suspensão de 125 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 30, 100 mg
Oral de liberação lenta: cápsulas de 200, 300 mg
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IV

Fenobarbital
Oral: comprimidos de 15, 16, 30, 60, 90, 100 mg; cápsulas de 16 mg; elixires de 15, 20 mg/5 mL
Parenteral: 30, 60, 65, 130 mg/mL para injeção IV ou IM

Fosfenitoína
Parenteral: 75 mg/mL para injeção IV ou IM

Gabapentina
Oral: cápsulas de 100, 300, 400 mg; *filmtabs* de 600, 800 mg; solução de 50 mg/mL

Lacosamida
Oral: comprimidos de 50, 100, 150, 200, 300 mg; solução de 15 mg/mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IV

Lamotrigina
Oral: comprimidos de 25, 100, 150, 200 mg; comprimidos mastigáveis de 2, 5, 25 mg

Levetiracetam
Oral: comprimidos de 250, 500, 750, 1.000 mg; solução de 100 mg/mL
Parenteral: 100 mg/mL para injeção

Lorazepam
Oral: comprimidos de 0,5; 1; 2 mg; solução de 2 mg/mL
Parenteral: 2, 4 mg/mL para injeção IV ou IM

Mefenitoína
Oral: comprimidos de 100 mg

Mefobarbital
Oral: comprimidos de 32, 50, 100 mg

Metsuximida
Oral: cápsulas de 150, 300 mg

Oxcarbazepina
Oral: comprimidos de 100, 300, 600 mg; suspensão de 60 mg/mL

Pentobarbital sódico
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IV ou IM

Pregabalina
Oral: cápsulas de 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg

Primidona
Oral: comprimidos de 50, 250 mg; suspensão de 250 mg/5 mL

Retigabina (Europa; nos EUA – ezogabina)

Rufinamida
Oral: comprimidos de 200, 400 mg

Tiagabina
Oral: comprimidos de 2, 4, 12, 16, 20 mg

Topiramato
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 200 mg; cápsulas para polvilhar de 15, 25 mg

Trimetadiona
Oral: comprimidos mastigáveis de 150 mg; cápsulas de 300 mg; solução de 40 mg/mL

Vigabatrina
Oral: comprimidos de 500 mg; pó de 500 mg para solução

Zonisamida
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

REFERÊNCIAS

Arroyo S: Rufinamide. Neurotherapeutics 2007;4:155.

Avorn J: Drug warnings that can cause fits—communicating risks in a data-poor environment. N Engl J Med 2008;359:991.

Bialer M: Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the tenth EILAT conference (EILAT X). Epilepsy Res 2010;92:89.

Brodie MJ et al.: Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: A randomized placebo-controlled trial. Epilepsia 2009;50:1899.

Cross SA, Curran MP: Lacosamide in partial onset seizures. Drugs 2009; 69:449.

Ettinger AB, Argoff CE: Use of antiepileptic drugs for non-epileptic conditions: Psychiatric disorders and chronic pain. Neurotherapeutics 2007;4:75.

Faught, E. Ezogabine: A new angle on potassium gates. Epilepsy Currents, 2011; 11:75.

French JA et al.: Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. Epilepsia 2010:51:1936.

Glauser TA et al.: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med 2010;362:790.

Kaminski RM et al.: SV2A is a broad-spectrum anticonvulsant target: Functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. Neuropharmacol 2008;54:715.

Kobayashi T et al.: Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G-protein-activated inwardly rectifying K+ channels. Neuropharmacol 2009;56:499.

Meldrum BS, Rogawski MA: Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007;4:18.

Molgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011;305:1996

Porter RJ et al.: Clinical development of drugs for epilepsy: A review of approaches in the United States and Europe. Epilepsy Research 2010;89:163.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

25

Anestésicos gerais

Helge Eilers, M.D., e Spencer Yost, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem idoso com diabetes melito tipo 2 e dor isquêmica no membro inferior é agendado para cirurgia de derivação femoropoplítea. O paciente tem história de hipertensão e doença arterial coronariana com sintomas de angina estável e consegue andar somente por uma distância de meio quarteirão, antes que a dor nas pernas o obrigue a parar. Além disso, tem história de tabagismo de 50 maços/ano, porém parou há dois anos. Suas medicações incluem atenolol, atorvastatina e hidroclorotiazida. A enfermagem na sala de espera pré-operatória obtém os seguintes sinais vitais: temperatura de 36,8ºC, pressão arterial de 168/100 mmHg, frequência cardíaca de 78 bpm, saturação de oxigênio por oxímetro de pulso de 96% com respiração em ar ambiente, dor de 5/10 na perna direita. Quais são os anestésicos que devem ser escolhidos e por quê? A escolha do anestésico faz alguma diferença?

Durante séculos, o homem recorreu a remédios naturais e métodos físicos para controlar a dor cirúrgica. Os textos históricos descrevem os efeitos sedativos da maconha, do meimendro-negro, da mandrágora e do ópio obtido da papoula. Foram também empregados métodos físicos, como frio, compressão nervosa, oclusão da artéria carótida e concussão cerebral, com efeitos variáveis. Embora a anestesia com éter já fosse usada em 1842 para cirurgia, a primeira demonstração pública de anestesia geral cirúrgica em 1846 costuma ser considerada o início da nova era da anestesia. Pela primeira vez, os médicos dispunham de um meio confiável para evitar a dor em seus pacientes durante procedimentos cirúrgicos.

O estado neurofisiológico produzido pelos anestésicos gerais caracteriza-se por cinco efeitos principais: **perda da consciência**, **amnésia**, **analgesia**, **inibição dos reflexos autônomos** e **relaxamento da musculatura esquelética**. Nenhum dos anestésicos disponíveis no momento, quando usado isoladamente, é capaz de produzir todos os cinco efeitos desejados. Além disso, um agente anestésico, para ser ideal, deve induzir uma perda da consciência rápida e uniforme, ser rapidamente reversível com sua interrupção e apresentar uma ampla margem de segurança.

A prática moderna da anestesiologia baseia-se no uso de associação de fármacos intravenosos e inalatórios (técnicas de **anestesia balanceada**), tirando proveito das propriedades favoráveis de cada agente e minimizando seus efeitos colaterais. A escolha da técnica anestésica é determinada dependendo do tipo proposto de intervenção diagnóstica, terapêutica ou cirúrgica. Para uma cirurgia superficial menor ou para procedimentos diagnósticos invasivos, podem-se utilizar sedativos por via oral ou parenteral, em associação com anestésicos locais, constituindo as denominadas técnicas de **cuidados anestésicos monitorados** (ver Quadro: Sedação e cuidados anestésicos monitorados, bem como o Capítulo 26). Essas técnicas proporcionam analgesia profunda, enquanto o paciente conserva sua capacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e de responder a comandos verbais. Para procedimentos cirúrgicos mais extensos, a anestesia pode começar com a administração pré-operatória de benzodiazepínicos, ser induzida com anestésico intravenoso (p. ex., tiopental ou propofol) e ser mantida com uma associação de fármacos inalatórios (p. ex., fármacos voláteis, óxido nitroso) ou intravenosos (p. ex., propofol, analgésicos opioides), ou ambos.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Os anestésicos gerais vêm sendo usados clinicamente há mais de 160 anos, porém seu mecanismo de ação permanece desconhecido. As pesquisas iniciais concentraram-se na identificação de um único local biológico de ação para esses fármacos. Nos últimos anos, essa "teoria unitária" da ação anestésica foi suplantada por um quadro mais complexo de alvos moleculares localizados em múltiplos níveis do sistema nervoso central (SNC).

Os anestésicos afetam os neurônios em vários locais celulares, porém o principal foco tem sido a sinapse. Uma ação pré-sináptica pode alterar a liberação de neurotransmissores, enquanto um efeito pós-sináptico pode modificar a frequência ou a amplitude dos impulsos que saem da sinapse. Em nível

Sedação e cuidados anestésicos monitorados

Muitos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos terapêuticos de menor porte podem ser efetuados sem anestesia geral, utilizando técnicas anestésicas baseadas na sedação. Nesse contexto, a anestesia regional ou local, suplementada com midazolam ou propofol e com analgésicos opioides (ou cetamina), pode constituir uma abordagem mais apropriada e mais segura do que a anestesia geral para procedimentos cirúrgicos superficiais. Essa técnica anestésica, conhecida como cuidados anestésicos monitorados, frequentemente abreviada como CAMs, não deve ser confundida com a concentração alveolar mínima para comparação das potências de anestésicos inalatórios (ver texto e Quadro: O que a anestesia representa e onde ela atua?). A técnica costuma envolver o uso do midazolam intravenoso como pré-medicação (para produzir efeito ansiolítico, amnésia e sedação leve), seguido de infusão de propofol titulada, em velocidade variável (para proporcionar níveis moderados a profundos de sedação). Pode-se acrescentar um analgésico opioide potente ou cetamina para minimizar o desconforto associado à injeção da anestesia local e às manipulações cirúrgicas.

Outra abordagem, empregada principalmente por não anestesiologistas, é denominada **sedação consciente**. Essa técnica refere-se a um alívio da ansiedade e da dor induzido por fármacos, em associação a um nível alterado de consciência, com o uso de doses menores de fármacos sedativos. Nesse estado, o paciente conserva a capacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e de responder a comandos verbais. Uma ampla variedade de agentes anestésicos intravenosos demonstrou ser útil nas técnicas de sedação consciente (p. ex., diazepam, midazolam, propofol). O uso de benzodiazepínicos e analgésicos opioides (p. ex., fentanila) em protocolos de sedação consciente tem a vantagem de ser reversível por meio da administração de antagonistas específicos dos receptores (flumazenil e naloxona, respectivamente).

Em certas ocasiões, é necessária uma forma especializada de sedação na unidade de tratamento intensivo (UTI), quando pacientes estão sendo submetidos a estresse intenso e requerem ventilação mecânica por períodos prolongados. Nessa situação, os fármacos sedativo-hipnóticos e anestésicos intravenosos em baixas doses podem ser associados. Recentemente, a dexmedetomidina tornou-se uma escolha popular para essa indicação.

A **sedação profunda** assemelha-se a um leve estado de anestesia geral (intravenosa) envolvendo uma diminuição da consciência, a partir da qual o paciente é facilmente despertado. A transição da sedação profunda para a anestesia geral é fluida, sendo algumas vezes difícil determinar claramente em que momento ocorre a transição. Como a sedação profunda costuma ser acompanhada de perda dos reflexos protetores, incapacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e ausência de resposta verbal a estímulos cirúrgicos, esse estado pode ser indistinguível daquele da anestesia intravenosa. Os agentes intravenosos usados nos protocolos de sedação profunda incluem principalmente os sedativo-hipnóticos propofol e midazolam, algumas vezes em associação com analgésicos opioides potentes ou cetamina, dependendo do nível de dor associado à cirurgia ou ao procedimento.

orgânico, os efeitos dos anestésicos podem resultar de uma inibição reforçada ou da diminuição da excitação dentro do SNC. Estudos realizados com tecido isolado da medula espinal demonstraram que a transmissão excitatória é mais fortemente afetada pelos anestésicos, em comparação com a potencialização dos efeitos inibitórios.

Os canais de cloreto (receptores de ácido γ-aminobutírico A [$GABA_A$] e glicina) e os canais de potássio (canais de K_{2P}, possivelmente K_V e K_{ATP}) continuam sendo os principais canais iônicos *inibitórios* considerados candidatos legítimos da ação anestésica. Os canais iônicos *excitatórios* como alvos incluem aqueles ativados pela acetilcolina (receptores nicotínicos e muscarínicos), por aminoácidos excitatórios (receptores de ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico [AMPA], de cainato e de *N*-metil-D-aspartato [NMDA]) ou pela serotonina (receptores de 5-HT_2 e 5-HT_3). A Figura 25-1 mostra a relação desses alvos inibitórios e excitatórios dos anestésicos no contexto da terminação nervosa.

■ ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

É preciso distinguir claramente entre anestésicos voláteis e gasosos, ambos os quais são administrados por inalação. Os anestésicos voláteis (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano e sevoflurano) têm baixas pressões de vapor e, portanto, pontos de ebulição elevados, de modo que são líquidos em temperatura ambiente (20°C) e na pressão ao nível do mar, enquanto os anestésicos gasosos (óxido nitroso, xenônio) possuem altas pressões de vapor e pontos de ebulição baixos, de modo que ocorrem na forma de gases em temperatura ambiente. A Figura 25-2 mostra as estruturas químicas dos anestésicos inalatórios importantes usados em clínica.

FARMACOCINÉTICA

Os anestésicos inalatórios, tanto voláteis quanto gasosos, são captados pela troca gasosa nos alvéolos. Sua passagem dos alvéolos para o sangue e a distribuição e a partição nos compartimentos efetivos constituem importantes determinantes da cinética desses agentes. Conforme assinalado anteriormente, um anestésico, para ser ideal, deve ter início rápido de ação (indução), e seu efeito deve ser rapidamente interrompido. Para obter isso, é necessário que a concentração efetiva no SNC (cérebro e medula espinal) seja rapidamente modificada. Vários fatores determinam a velocidade com que ocorrem alterações na concentração do anestésico no SNC.

Captação e distribuição

A. Concentração inspirada e ventilação

A concentração alveolar é a força propulsora para a captação de um anestésico inalatório. O anestesiologista pode controlar dois parâmetros para determinar a velocidade das mudanças na

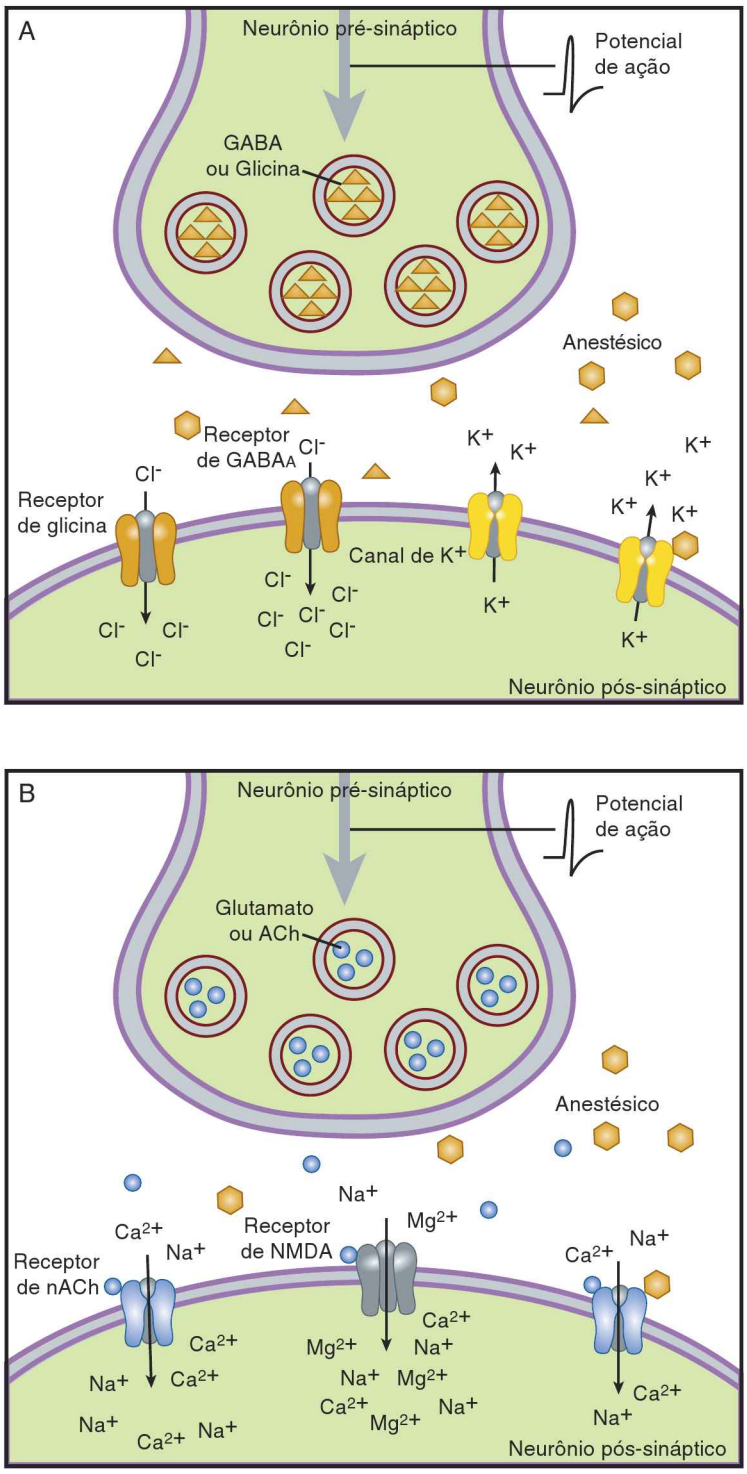


FIGURA 25-1 Supostos alvos da ação anestésica. Os anestésicos podem aumentar a atividade sináptica inibitória ou diminuir a atividade excitatória. ACh, acetilcolina; $GABA_A$, ácido γ-aminobutírico A.

concentração alveolar: (1) *concentração inspirada*, ou *pressão parcial*, e (2) *ventilação alveolar*. A pressão parcial de um anestésico inalatório na mistura de gás inspirado afeta diretamente a pressão parcial máxima que pode ser alcançada nos alvéolos e a velocidade de elevação da pressão parcial nos alvéolos e, por fim, no sangue. Elevações na pressão parcial inspirada aumentam a velocidade de elevação nos alvéolos e, portanto, aceleram a indução. O aumento da pressão parcial nos alvéolos costuma ser expresso como razão entre a concentração alveolar (F_A) e a concentração inspirada (F_I); quanto mais rápida a razão F_A/F_I se aproximar de 1 (em que 1 representa o equilíbrio), mais rapidamente ocorrerá a anestesia durante uma indução inalatória.

O outro parâmetro que controla diretamente a velocidade com que a razão F_A/F_I se aproxima de 1 é a ventilação alveolar. Um aumento da ventilação irá aumentar a velocidade de elevação. A magnitude do efeito varia de acordo com o coeficiente

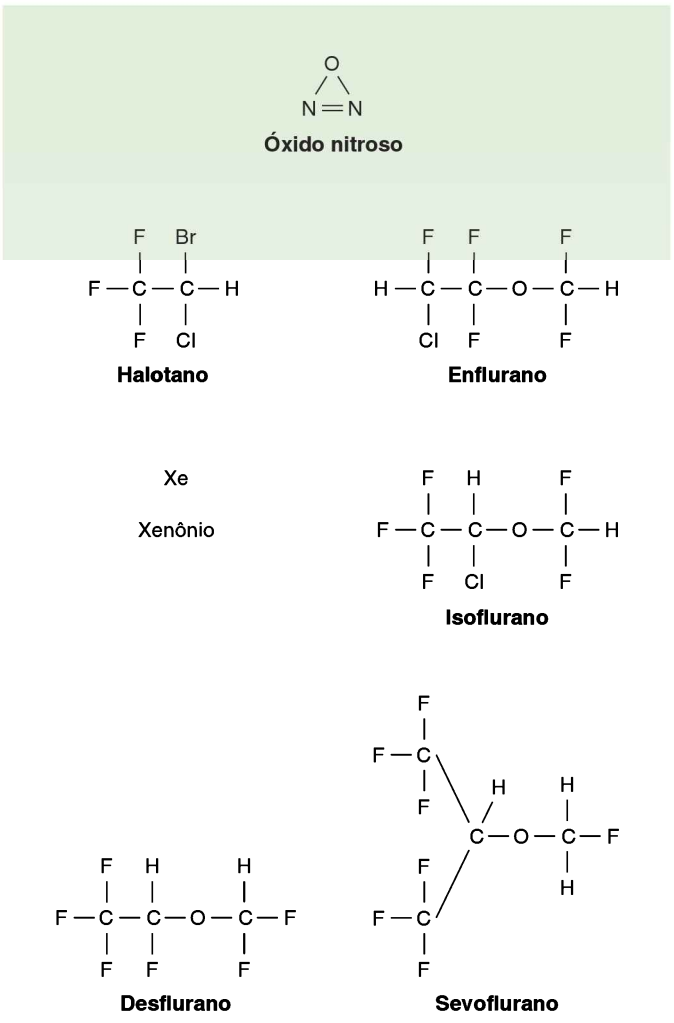


FIGURA 25-2 Estruturas químicas dos anestésicos inalatórios.

de partição sangue:gás. Um aumento da ventilação pulmonar é acompanhado por uma elevação apenas discreta da tensão arterial de um anestésico com baixa solubilidade sanguínea, mas pode elevar de modo significativo a tensão dos agentes com solubilidade moderada a alta no sangue (Figura 25-3). Por exemplo, um aumento de quatro vezes na ventilação irá quase duplicar a razão F_A/F_I para o halotano durante os primeiros 10 minutos de administração, porém irá aumentar a razão F_A/F_I para o óxido nitroso em apenas 15%. Por conseguinte, a hiperventilação aumenta a velocidade de indução da anestesia com anestésicos inalatórios que, normalmente, teriam um início lento de ação. A depressão da respiração por analgésicos opioides retarda o início da anestesia com anestésicos inalatórios, a não ser que a ventilação seja assistida manualmente ou por meios mecânicos.

B. Fatores que controlam a captação

O aumento da razão F_A/F_I, que constitui um importante determinante da velocidade de indução, é contraposto pela captação do anestésico no sangue, que é determinada por parâmetros farmacocinéticos próprios do agente anestésico, bem como por fatores do paciente.

1. Solubilidade — Um dos fatores mais importantes que influenciam a transferência de um anestésico dos pulmões para o sangue arterial reside em suas características de solubilidade (Tabela 25-1). O coeficiente de partição sangue:gás constitui um índice útil de solubilidade e define a afinidade relativa de um anestésico pelo sangue, em comparação com a do gás inspirado. Os coeficientes de partição do desflurano e do óxido nitroso, que são relativamente insolúveis no sangue, são muito baixos. Quando um anestésico com baixa solubilidade no sangue difunde-se dos pulmões para o sangue arterial, são necessárias relativamente poucas moléculas para elevar sua pressão parcial; por conseguinte, ocorre rápida elevação da tensão arterial (Figura 25-4, parte superior; óxido nitroso, desflurano,

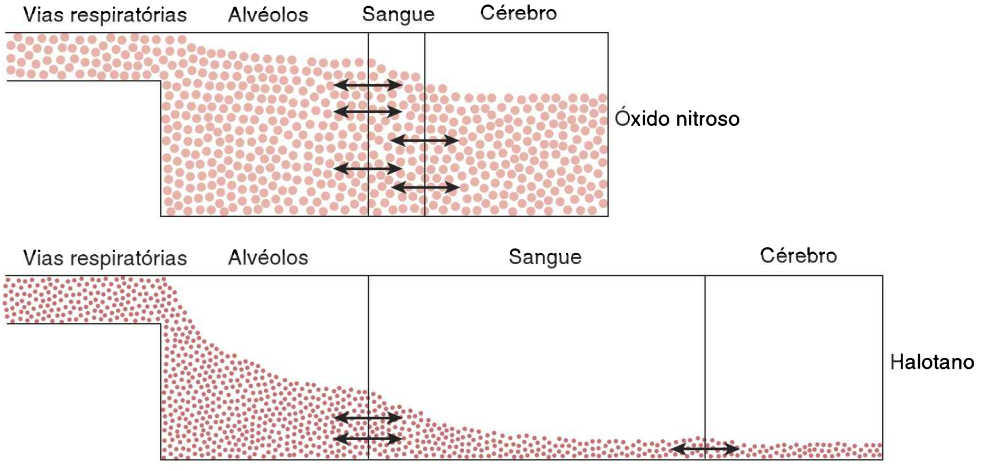


FIGURA 25-3 Motivo pelo qual a anestesia é mais lenta com gases anestésicos mais solúveis. Nesse diagrama esquemático, a solubilidade no sangue é representada pelo tamanho relativo do compartimento sanguíneo (quanto mais solúvel, maior o compartimento). As pressões parciais relativas dos agentes nos compartimentos estão indicadas pelo grau de enchimento de cada compartimento. Para determinada concentração ou pressão parcial dos dois gases anestésicos no ar inspirado, será necessário mais tempo para que a pressão parcial do gás mais solúvel (halotano) no sangue alcance a mesma pressão parcial nos alvéolos. Como a concentração do agente anestésico no cérebro não pode aumentar mais rapidamente do que a concentração no sangue, o início da anestesia será mais lento com o halotano do que com o óxido nitroso.

TABELA 25-1 Propriedades farmacológicas dos anestésicos inalatórios

Anestésico	Coeficiente de partição sangue: Gás[1]	Coeficiente de partição cérebro: Sangue[1]	Concentração alveolar mínima (CAM) (%)[2]	Metabolismo	Comentários
Óxido nitroso	0,47	1,1	> 100	Nenhum	Anestésico incompleto; início e recuperação rápidos
Desflurano	0,42	1,3	6-7	< 0,05%	Baixa volatilidade; agente de indução fraco (pungente); recuperação rápida
Sevoflurano	0,69	1,7	2,0	2-5% (fluoreto)	Início e recuperação rápidos; instável em cal sodada
Isoflurano	1,40	2,6	1,40	< 2%	Velocidade média de início e recuperação
Enflurano	1,80	1,4	1,7	8%	Velocidade média de início e recuperação
Halotano	2,30	2,9	0,75	> 40%	Velocidade média de início e recuperação

[1] Os coeficientes de partição (a 37°C) provêm de múltiplas fontes da literatura.

[2] A CAM é a concentração do anestésico que produz imobilidade em 50% dos pacientes expostos a estímulo nocivo.

sevoflurano). Por outro lado, para anestésicos com solubilidade moderada a alta (Figura 25-4, parte inferior; halotano, isoflurano), ocorre dissolução de um maior número de moléculas antes que seja observada a ocorrência de uma alteração significativa da pressão parcial, de modo que a tensão arterial do gás aumenta menos rapidamente. Um coeficiente de partição sangue:gás de 0,47 para o óxido nitroso significa que, em equilíbrio, a concentração no sangue corresponde a 0,47 vez a concentração no espaço alveolar (gás). Um coeficiente de partição sangue:gás maior produz maior captação do anestésico e, portanto, diminui o tempo necessário para que a razão F_A/F_I se aproxime de 1 (equilíbrio, Figura 25-4).

***2. Débito cardíaco* —** As alterações do fluxo sanguíneo pelos pulmões têm efeitos óbvios na captação dos gases anestésicos a partir do espaço alveolar. Um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (i.e., aumento do débito cardíaco) aumenta a captação do anestésico, diminuindo, assim, a taxa de elevação da F_A/F_I, que irá diminuir a velocidade de indução da anestesia. Para entender melhor esse mecanismo, deve-se pensar no efeito do débito cardíaco em associação à distribuição tecidual e captação do anestésico em outros compartimentos teciduais.

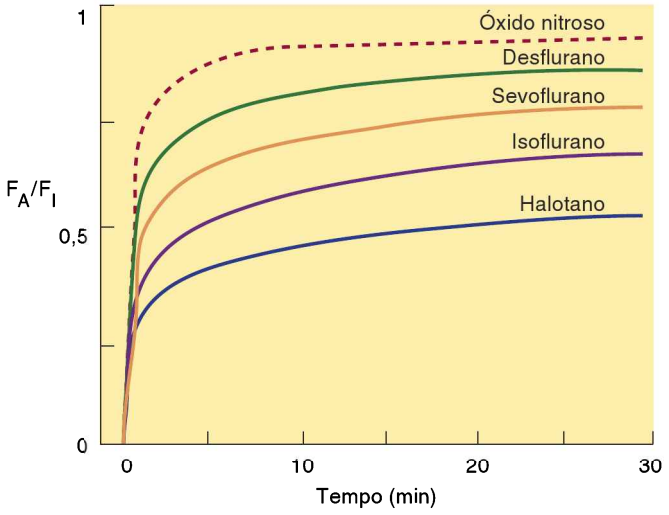


FIGURA 25-4 A concentração alveolar do anestésico (F_A) aproxima-se da concentração inspirada (F_I) mais rapidamente para os agentes menos solúveis.

Um aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo pulmonar irá aumentar a captação do anestésico no sangue, porém o anestésico captado irá se distribuir em todos os tecidos, e não apenas no SNC. O fluxo sanguíneo cerebral é bem regulado, portanto o aumento do débito cardíaco irá aumentar a distribuição do anestésico em outros tecidos, e não no cérebro.

***3. Diferença alveolar-venosa da pressão parcial* —** A diferença de pressão parcial de um anestésico entre o sangue arterial e o sangue venoso misto depende principalmente da captação do anestésico pelos tecidos, incluindo os tecidos não neurais. Dependendo da velocidade e da extensão da captação tecidual, o sangue venoso que retorna aos pulmões pode conter uma quantidade de anestésico significativamente menor que a do sangue arterial. Quanto maior essa diferença na tensão do gás anestésico, maior o tempo necessário para alcançar o equilíbrio com o tecido cerebral. A captação do anestésico nos tecidos é influenciada por fatores semelhantes aos que determinam a transferência do anestésico dos pulmões para o espaço intravascular, incluindo coeficientes de partição tecido:sangue, velocidade do fluxo sanguíneo para os tecidos e gradientes de concentração.

Durante a fase de indução da anestesia (e a fase inicial do período de manutenção), os tecidos que exercem maior influência sobre o gradiente de concentração arteriovenoso do anestésico são aqueles altamente perfundidos (p. ex., cérebro, coração, fígado, rins e leito esplâncnico). Em seu conjunto, esses tecidos recebem mais de 75% do débito cardíaco em repouso. No caso dos anestésicos voláteis com solubilidade relativamente alta nos tecidos altamente perfundidos, a concentração no sangue venoso no início é muito baixa, e o equilíbrio com o espaço alveolar é alcançado lentamente.

Durante a manutenção da anestesia com anestésicos inalatórios, o fármaco continua sendo transferido entre vários tecidos, em velocidades que dependem da solubilidade do agente, do gradiente de concentração entre o sangue e o tecido e do fluxo sanguíneo tecidual. Apesar de o músculo e a pele constituírem 50% da massa corporal total, os anestésicos acumulam-se mais lentamente nesses tecidos do que naqueles altamente perfundidos (p. ex., cérebro), visto que eles recebem apenas 20% do débito cardíaco em repouso. Embora os agentes anestésicos sejam, em sua maioria, altamente solúveis no tecido adiposo, a perfusão sanguínea relativamente baixa desses tecidos retarda o acúmulo, sendo pouco provável que ocorra equilíbrio no caso da maioria dos anestésicos durante uma cirurgia típica de 1 a 3 horas.

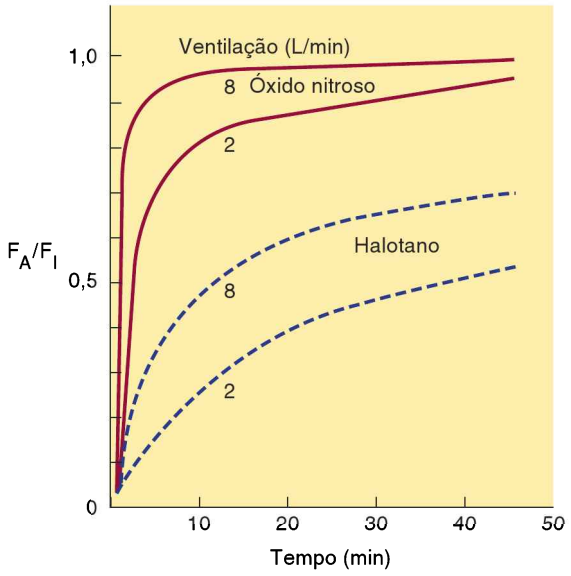


FIGURA 25-5 Efeito da ventilação na F_A/F_I. O aumento da ventilação (8 *versus* 2 L/min) exerce um efeito muito maior no equilíbrio do halotano do que no do óxido nitroso.

O efeito combinado da ventilação, da solubilidade nos diferentes tecidos, do débito cardíaco e da distribuição do fluxo sanguíneo determina a velocidade de elevação da F_A/F_I que caracteriza cada fármaco (Figura 25-5). Quando a anestesia é induzida apenas por inalação, a velocidade com que a F_A/F_I se aproxima de 1 determinará a velocidade de indução.

Eliminação

A recuperação da anestesia por inalação segue alguns dos mesmos princípios em sentido inverso que são importantes durante a indução. O tempo de dessa anestesia depende da velocidade de eliminação do anestésico do cérebro. Um dos fatores mais importantes que determinam a velocidade de recuperação é o coeficiente de partição sangue:gás do agente anestésico. Outros fatores que controlam a velocidade de recuperação incluem o fluxo sanguíneo pulmonar, a magnitude da ventilação e a solubilidade do anestésico nos tecidos. Duas características diferenciam a fase de recuperação da fase de indução. Em primeiro lugar, a transferência de um anestésico dos pulmões para o sangue pode ser intensificada por um aumento de sua concentração no ar inspirado, porém o processo de transferência inversa não pode ser aumentado, visto que a concentração nos pulmões não pode ser reduzida abaixo de zero. Em segundo lugar, no início da fase de recuperação, a tensão do gás anestésico em diferentes tecidos pode ser muito variável, dependendo do agente específico e da duração da anestesia. Por outro lado, no início da indução da anestesia, a tensão inicial do anestésico corresponde a zero em todos os tecidos.

Os anestésicos inalatórios que são relativamente insolúveis no sangue (i.e., que apresentam baixos coeficientes de partição sangue:gás) e no cérebro são eliminados em uma taxa mais rápida do que os anestésicos mais solúveis. O *washout** do óxido nitroso, do desflurano e do sevoflurano ocorre em uma taxa rápida, levando a uma recuperação mais rápida dos efeitos anestésicos, em comparação com o halotano e o isoflurano. O halotano é aproximadamente duas vezes mais solúvel no tecido cerebral e cinco vezes mais solúvel no sangue do que o óxido nitroso e o desflurano; por conseguinte, sua eliminação ocorre de modo mais lento, e a recuperação da anestesia com halotano e isoflurano é previsivelmente menos rápida.

A duração da exposição ao anestésico também pode exercer um efeito significativo no tempo de recuperação, em especial no caso de anestésicos mais solúveis (p. ex., halotano e isoflurano). O acúmulo de anestésicos no músculo, na pele e na gordura aumenta com a exposição prolongada (particularmente em pacientes obesos), e a tensão no sangue pode diminuir de modo lento durante a recuperação, à medida que o anestésico é lentamente eliminado desses tecidos. Embora possa ser rápida até mesmo com os agentes mais solúveis após um curto período de exposição, a recuperação é lenta após a administração prolongada de halotano ou isoflurano.

A. Ventilação

Dois parâmetros que podem ser manipulados pelo anestesiologista são úteis para controlar a velocidade de indução e recuperação da anestesia inalatória: (1) a concentração do anestésico no gás inspirado e (2) a ventilação alveolar. Como a concentração do anestésico no gás inspirado não pode ser reduzida abaixo de zero, a ventilação constitui a única maneira de acelerar a recuperação.

B. Metabolismo

Os modernos anestésicos inalatórios são eliminados principalmente por ventilação e apenas são metabolizados em grau muito pequeno; por conseguinte, o metabolismo desses fármacos não desempenha um papel significativo na interrupção de seus efeitos. Entretanto, o metabolismo pode ter implicações importantes em sua toxicidade (ver Toxicidade dos agentes anestésicos). O metabolismo hepático também pode contribuir para a eliminação e a recuperação de alguns anestésicos voláteis mais antigos. Por exemplo, a eliminação do halotano é mais rápida durante a recuperação que a do enflurano, o que não seria possível prever com base em suas respectivas solubilidades nos tecidos. Essa eliminação aumentada ocorre uma vez que mais de 40% do halotano inspirado são metabolizados durante um procedimento anestésico médio, enquanto menos de 10% do enflurano são metabolizados no mesmo período.

Em termos de extensão do metabolismo hepático, a sequência dos anestésicos inalatórios é a seguinte: halotano > enflurano > sevoflurano > isoflurano > desflurano > óxido nitroso (Tabela 25-1). O óxido nitroso não é metabolizado pelos tecidos humanos. Todavia, as bactérias presentes no trato gastrintestinal podem ser capazes de degradar a molécula de óxido nitroso.

FARMACODINÂMICA

Efeitos dos anestésicos inalatórios nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no cérebro

A potência do anestésico atualmente é descrita como a concentração alveolar mínima (CAM) necessária para impedir uma

* N. de R.T. Uma limpeza completa com líquido, principalmente água. Ainda não existe um equivalente perfeito na língua portuguesa, embora já tenha sido traduzido como "lavagem".

O que a anestesia representa e onde ela atua?

A ação anestésica tem três componentes principais: imobilidade, amnésia e perda da consciência.

Imobilidade

A imobilidade é o parâmetro de avaliação anestésico mais fácil de medir. Edmond Eger e colaboradores introduziram o conceito de concentração alveolar mínima (CAM) para quantificar a potência de um anestésico inalatório. Definiram uma CAM de 1,0 como a pressão parcial de um anestésico inalatório nos alvéolos dos pulmões em que 50% de uma população de pacientes não relaxados permanecem imóveis no momento de uma incisão na pele. A imobilidade anestésica é mediada principalmente por inibição neural na medula espinal.

Amnésia

A ablação da memória ocorre em vários locais do SNC, incluindo hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal e regiões do córtex sensorial e córtex motor. Os pesquisadores nessa área diferenciam dois tipos de memória: (1) a memória explícita, isto é, percepção específica ou consciência sob anestesia, e (2) a memória implícita, a aquisição inconsciente de informação com níveis adequados de anestesia. Seus estudos verificaram que a formação de ambos os tipos de memória é impedida com baixos valores de CAM (CAM de 0,2 a 0,4). A prevenção da memória explícita (percepção) estimulou o desenvolvimento de monitores, como índice biespectral, eletroencefalograma (EEG) e monitor de entropia de potenciais evocados auditivos, para identificar planos inadequados de anestesia.

Consciência

A capacidade dos anestésicos de abolir a consciência exige sua ação em locais anatômicos responsáveis pela formação da consciência humana. Neurocientistas de renome identificaram três regiões no cérebro envolvidas na geração da percepção pessoal: o córtex cerebral, o tálamo e o sistema ativador reticular. Essas regiões parecem interagir como um sistema cortical por vias identificadas, produzindo uma condição em que os seres humanos estão em estado de vigília e conscientes e apresentam capacidade de percepção.

O atual estado de compreensão sustenta o seguinte conceito: os estímulos sensoriais que são conduzidos pela formação reticular do tronco encefálico em alças de sinalização supratentoriais, conectando o tálamo com várias regiões do córtex, constituem a base da consciência. Essas vias neurais envolvidas no desenvolvimento da consciência são interrompidas pelos anestésicos.

resposta do paciente à incisão cirúrgica (ver Quadro: O que a anestesia representa e onde ela atua?).

Os anestésicos inalatórios (à semelhança dos anestésicos intravenosos, que são discutidos adiante) diminuem a atividade metabólica do cérebro. A diminuição da taxa metabólica cerebral (TMC) em geral reduz o fluxo sanguíneo no cérebro. Entretanto, os anestésicos voláteis também causam vasodilatação cerebral, o que pode aumentar o fluxo sanguíneo no cérebro. O efeito final no fluxo sanguíneo cerebral (aumento, diminuição ou nenhuma alteração) depende da concentração do anestésico administrado. Em uma CAM de 0,5, a redução da TMC é maior do que a vasodilatação causada pelo anestésico, de modo que ocorre diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Por outro lado, com uma CAM de 1,5, a vasodilatação induzida pelo anestésico é maior do que a redução da TMC, de modo que o fluxo sanguíneo cerebral aumenta. Entre esses valores, com CAM de 1,0, os efeitos são equilibrados, não havendo mudança no fluxo sanguíneo cerebral. O aumento desse fluxo é clinicamente indesejável em pacientes que apresentam elevação da pressão intracraniana (PIC) em decorrência de tumor cerebral, hemorragia intracraniana ou traumatismo cranioencefálico. Por conseguinte, a administração de altas concentrações de anestésicos voláteis não é desejável em pacientes com elevação da PIC. A hiperventilação pode ser usada para atenuar essa resposta; a diminuição da $Paco_2$ (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial) por hiperventilação provoca vasoconstrição cerebral. Se o paciente for hiperventilado antes do início da administração do agente volátil, a elevação da PIC pode ser minimizada.

O óxido nitroso pode aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e causar aumento da PIC. Esse efeito é mais provavelmente causado pela ativação do sistema nervoso simpático (conforme descrito anteriormente). Por conseguinte, o óxido nitroso pode ser combinado com outros agentes (anestésicos intravenosos) ou técnicas (hiperventilação) capazes de reduzir o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com aumento da PIC.

Os anestésicos inalatórios potentes produzem um modelo básico de alteração da atividade elétrica do cérebro, registrado pelo EEG-padrão. O isoflurano, o desflurano, o sevoflurano, o halotano e o enflurano produzem ativação inicial do EEG em doses baixas e, em seguida, redução da atividade elétrica em doses de até 1,0 a 1,5 CAM. Em concentrações mais altas, a supressão do EEG aumenta até o ponto de silêncio elétrico com o isoflurano em uma CAM de 2,0 a 2,5. Além disso, podem ser observados padrões isolados de tipo epiléptico com uma CAM entre 1,0 e 2,0, particularmente com o uso do sevoflurano e do enflurano, porém uma atividade convulsiva clínica franca só tem sido observada com o enflurano. O óxido nitroso administrado isoladamente provoca oscilações elétricas que surgem do córtex frontal em doses associadas à analgesia e à depressão da consciência.

Tradicionalmente, os efeitos anestésicos no cérebro produzem quatro estágios ou níveis de profundidade crescente de depressão do SNC (sinais de Guedel, que se originaram das observações dos efeitos do éter dietílico inalado): **Estágio I — analgesia:** a princípio, o paciente apresenta analgesia sem amnésia. Posteriormente nesse estágio, ocorrem tanto analgesia quanto amnésia. **Estágio II — excitação:** durante esse estágio, o paciente parece delirante, podendo emitir sons, porém está totalmente amnésico. A respiração é rápida, com aumento tanto da frequência cardíaca quanto da pressão arterial. A duração desse estágio superficial de anestesia, bem como sua intensidade, é reduzida aumentando-se rapidamente a

concentração do agente. **Estágio III — anestesia cirúrgica:** esse estágio começa com a lentificação da respiração e da frequência cardíaca e estende-se até a cessação completa da respiração espontânea (apneia). Foram descritos quatro planos do estágio III com base nas alterações dos movimentos oculares, dos reflexos oculares e do tamanho da pupila, indicando uma profundidade crescente de anestesia. **Estágio IV — depressão medular:** esse estágio profundo de anestesia representa uma grave depressão do SNC, incluindo o centro vasomotor no bulbo e o centro respiratório no tronco encefálico. A morte sobrevém rapidamente se não houver suporte circulatório e respiratório.

B. Efeitos cardiovasculares

O halotano, o enflurano, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano deprimem a contratilidade cardíaca normal (o halotano e o enflurano com mais intensidade do que o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano). Como consequência, todos os agentes voláteis tendem a diminuir a pressão arterial média em proporção direta à sua concentração alveolar. No caso do halotano e do enflurano, a redução da pressão arterial é causada principalmente por depressão do miocárdio (redução do débito cardíaco), ocorrendo pouca alteração da resistência vascular sistêmica. Em contrapartida, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano produzem maior vasodilatação, com efeito mínimo no débito cardíaco. Essas diferenças podem ter importantes implicações em pacientes com insuficiência cardíaca. Como o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano preservam melhor o débito cardíaco e reduzem a pré-carga (enchimento ventricular) e a pós-carga (resistência vascular sistêmica), esses agentes podem constituir uma escolha mais apropriada para pacientes com comprometimento da função miocárdica.

O óxido nitroso também deprime a função do miocárdio de modo dependente da concentração. Essa depressão pode ser significativamente compensada por uma ativação concomitante do sistema nervoso simpático, resultando em preservação do débito cardíaco. Por conseguinte, a administração de óxido nitroso em associação com os anestésicos voláteis mais potentes pode minimizar os efeitos depressores circulatórios por ações poupadoras anestésicas e ativadoras simpáticas.

Como todos os anestésicos inalatórios produzem uma redução da pressão arterial dependente da dose, a ativação dos reflexos do sistema nervoso autônomo pode desencadear um aumento da frequência cardíaca. Entretanto, o halotano, o enflurano e o sevoflurano exercem pouco efeito na frequência cardíaca, provavelmente porque atenuam o influxo barorreceptor no sistema nervoso autônomo. O desflurano e o isoflurano aumentam de modo significativo a frequência cardíaca, uma vez que causam menos depressão do reflexo barorreceptor. Além disso, o desflurano pode desencadear uma ativação simpática transitória — com níveis elevados de catecolaminas —, causando um acentuado aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante a administração de altas concentrações de desflurano, ou quando suas concentrações são rapidamente alteradas.

Os anestésicos inalatórios tendem a reduzir o consumo de oxigênio do miocárdio, que reflete a depressão da contratilidade cardíaca normal e a diminuição da pressão arterial. Além disso, esses anestésicos provocam vasodilatação coronária. O efeito final da diminuição da demanda de oxigênio e do aumento do fluxo coronário (suprimento de oxigênio) consiste em melhora da oxigenação do miocárdio. Entretanto, outros fatores, como estimulação cirúrgica, estado do volume intravascular, níveis de oxigênio no sangue e suspensão de β-bloqueadores perioperatórios, podem desviar o equilíbrio de suprimento-demanda de oxigênio para a isquemia miocárdica.

O halotano e, em menor grau, outros anestésicos voláteis sensibilizam o miocárdio à epinefrina (adrenalina) e às catecolaminas circulantes. Podem ocorrer arritmias ventriculares quando pacientes sob anestesia com halotano recebem fármacos simpatomiméticos ou apresentam níveis circulantes elevados de catecolaminas endógenas (p. ex., pacientes ansiosos, administração de anestésicos locais contendo epinefrina, anestesia ou analgesia intraoperatórias inadequadas, pacientes com feocromocitoma). Esse efeito é menos pronunciado com o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano.

C. Efeitos respiratórios

Todos os anestésicos voláteis exibem graus variáveis de propriedades broncodilatadoras, um efeito valioso em pacientes com sibilos ativos e estado asmático. Entretanto, a irritação das vias respiratórias, que pode provocar tosse ou interrupção da respiração, é induzida pela pungência de alguns anestésicos voláteis. Em virtude dessa pungência, o isoflurano e o desflurano são agentes menos apropriados para a indução da anestesia em pacientes com broncospasmo ativo. Essas reações raramente ocorrem com o halotano e o sevoflurano, que são considerados não pungentes. Por conseguinte, em virtude de sua ação broncodilatadora, o halotano e o sevoflurano constituem os agentes de escolha em pacientes com problemas subjacentes das vias respiratórias. O óxido nitroso também não é pungente e pode facilitar a indução da anestesia por inalação no paciente com broncospasmo.

O controle da respiração é afetado de modo significativo pelos anestésicos inalatórios. Com a exceção do óxido nitroso, todos os anestésicos inalatórios atualmente utilizados provocam diminuição do volume corrente dependente da dose, bem como aumento da frequência respiratória (padrão de respiração superficial rápida). Entretanto, o aumento da frequência respiratória varia entre os agentes e não compensa totalmente a redução do volume corrente, resultando em diminuição da ventilação alveolar. Além disso, todos os anestésicos voláteis são depressores respiratórios, conforme definido por uma resposta ventilatória diminuída a níveis aumentados de dióxido de carbono no sangue. O grau de depressão ventilatória varia entre os agentes voláteis, sendo o isoflurano e o enflurano os mais depressores. Por esse mecanismo de hipoventilação, todos os anestésicos voláteis aumentam o nível de $Paco_2$ em repouso.

Os anestésicos voláteis também elevam o limiar apneico (nível de $Paco_2$ abaixo do qual ocorre apneia, devido à falta de estimulação respiratória induzida pelo CO_2) e diminuem a resposta ventilatória à hipoxia. Na prática, os efeitos depressores respiratórios dos anestésicos são superados por ventilação assistida (controlada) mecanicamente. A depressão ventilatória produzida pelos anestésicos inalatórios pode ser contrabalançada pela estimulação cirúrgica; entretanto, baixas concentrações subanestésicas de anestésico volátil presentes após a cirurgia, no período inicial de recuperação, podem continuar deprimindo o aumento compensatório da ventilação normalmente causado pela hipoxia.

Os anestésicos inalatórios também deprimem a função mucociliar nas vias respiratórias. Durante a exposição prolongada a esses anestésicos, o acúmulo de muco pode resultar em atelectasia e desenvolvimento de complicações respiratórias pós-operatórias, incluindo hipoxemia e infecções respiratórias.

D. Efeitos renais

Os anestésicos inalatórios tendem a diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo urinário. O fluxo sanguíneo renal também pode ser diminuído por alguns agentes, porém ocorre aumento da fração de filtração, indicando que o controle autorregulador do tônus da arteríola eferente ajuda a compensar e limita a redução da TFG. Em geral, esses efeitos anestésicos são menores em comparação com o estresse da própria cirurgia e costumam ser reversíveis após a suspensão do anestésico.

E. Efeitos hepáticos

Os anestésicos voláteis causam diminuição dependente da concentração do fluxo sanguíneo da veia porta, que acompanha o declínio do débito cardíaco produzido por esses agentes. Entretanto, o fluxo sanguíneo hepático total pode ser relativamente preservado, visto que o fluxo sanguíneo na artéria hepática para o fígado pode aumentar ou permanecer inalterado. Embora possam ocorrer alterações transitórias nas provas de função hepática após exposição a anestésicos voláteis, a elevação persistente das enzimas hepáticas é rara, exceto após exposições repetidas ao halotano (ver Toxicidade dos agentes anestésicos).

F. Efeitos no músculo liso uterino

O óxido nitroso parece exercer pouco efeito na musculatura uterina. Entretanto, os anestésicos halogenados são potentes relaxantes do músculo uterino e produzem esse efeito de maneira dependente da concentração. Esse efeito farmacológico pode ser útil quando há necessidade de relaxamento uterino profundo para manipulação intrauterina do feto ou para extração manual de placenta retida durante o parto. Todavia, também pode resultar em aumento do sangramento uterino.

Toxicidade dos agentes anestésicos

A. Toxicidade aguda

1. Nefrotoxicidade — O metabolismo do enflurano e do sevoflurano pode levar à formação de compostos que são potencialmente nefrotóxicos. Embora seu metabolismo possa liberar íons fluoreto nefrotóxicos, a ocorrência de lesão renal significativa só foi relatada no caso do enflurano com exposição prolongada. A falta de solubilidade e a rápida eliminação do sevoflurano podem evitar a toxicidade. Esse fármaco pode ser degradado por absorventes de dióxido de carbono nos aparelhos de anestesia, formando um éter vinil nefrotóxico, denominado "composto A", que, em altas concentrações, tem causado necrose tubular proximal em ratos. Entretanto, não houve relatos de lesão renal em seres humanos submetidos à anestesia com sevoflurano. Além disso, a exposição ao sevoflurano não provoca qualquer alteração nos marcadores-padrão de função renal.

2. Hematotoxicidade — A exposição prolongada ao óxido nitroso diminui a atividade da metioninasintase, que, teoricamente, poderia causar anemia megaloblástica. Foram observadas alterações megaloblásticas da medula óssea em pacientes após 12 horas de exposição ao óxido nitroso a 50%. A exposição crônica dos dentistas em salas de cirurgia dentária inadequadamente ventiladas constitui um risco ocupacional potencial.

Todos os anestésicos inalatórios podem produzir algum monóxido de carbono (CO) devido à sua interação com bases fortes em absorventes secos de dióxido de carbono. O CO liga-se à hemoglobina com alta afinidade, reduzindo a liberação de oxigênio aos tecidos. O desflurano é o que produz a maior quantidade de CO, tendo sido relatada a formação intraoperatória de CO. É possível evitar a produção de CO com o simples uso de absorventes novos de dióxido de carbono e a prevenção de sua dessecação completa.

3. Hipertermia maligna — A hipertermia maligna é um distúrbio genético hereditário do músculo esquelético, que ocorre em indivíduos suscetíveis expostos a anestésicos voláteis enquanto estão sendo submetidos a anestesia geral (ver Capítulo 16 e Tabela 16-4). O relaxante muscular despolarizante, succinilcolina, também pode desencadear hipertermia maligna. A síndrome de hipertermia maligna consiste em rigidez muscular, hipertermia, rápido início de taquicardia e hipercapnia, hiperpotassemia e acidose metabólica após exposição a um ou mais agentes deflagradores. A hipertermia maligna constitui uma causa rara, porém importante, de morbidade e mortalidade por anestésicos. A anormalidade bioquímica específica consiste em elevação da concentração de cálcio citosólico livre nas células musculares esqueléticas. O tratamento inclui a administração de **dantroleno** (para diminuir a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático) e o uso de medidas apropriadas para reduzir a temperatura corporal e restaurar o equilíbrio eletrolítico e ácido-básico (ver Capítulo 27).

A suscetibilidade à hipertermia maligna caracteriza-se por sua heterogeneidade genética, e foram identificadas diversas miopatias clínicas predisponentes. O distúrbio tem sido associado a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina do músculo esquelético (RyR1), o canal de liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático, bem como alelos mutantes do gene que codifica a subunidade α_1 do canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L do músculo esquelético humano. Todavia, os *loci* genéticos identificados até o momento respondem por menos de 50% dos indivíduos suscetíveis à hipertermia maligna, e a realização de testes genéticos não é capaz de determinar definitivamente a presença dessa suscetibilidade. Na atualidade, o teste mais confiável para estabelecer a presença de suscetibilidade à hipertermia maligna consiste no teste de contração por cafeína-halotano *in vitro*, utilizando amostras de biópsia do músculo esquelético.

4. Hepatotoxicidade (hepatite por halotano) — A disfunção hepática após cirurgia e anestesia geral tem mais tendência a ser causada por choque hipovolêmico, infecção por transfusão sanguínea ou outros estresses cirúrgicos, e não por toxicidade dos anestésicos voláteis. Entretanto, em um pequeno subgrupo de indivíduos previamente expostos ao halotano, foi constatado o desenvolvimento de insuficiência hepática fulminante. A incidência de hepatotoxicidade grave após exposição ao halotano está estimada na faixa de 1 em 20.000 a 35.000. Os mecanismos subjacentes a essa hepatotoxicidade ainda não estão esclarecidos; todavia, estudos realizados em animais implicaram a formação de metabólitos reativos, que causam lesão hepatocelular direta (p. ex., radicais livres) ou que desencadeiam respostas imunologicamente mediadas. Casos de hepatite após exposição a outros anestésicos voláteis, incluindo enflurano, isoflurano e desflurano, raramente têm sido relatados.

B. Toxicidade crônica

1. Mutagenicidade, teratogenicidade e efeitos nos órgãos reprodutores — Em condições normais, os anestésicos inalatórios, incluindo o óxido nitroso, não são mutagênicos nem carcinogênicos nos pacientes. O óxido nitroso pode ser diretamente teratogênico em animais em condições de exposição muito alta.

O halotano, o enflurano, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano podem ser teratogênicos em roedores, devido a alterações fisiológicas associadas à anestesia, e não por um efeito teratogênico direto.

O achado mais consistente relatado em levantamentos efetuados para determinar o sucesso reprodutor de mulheres que trabalhavam em centros cirúrgicos foi uma incidência de abortos espontâneos questionavelmente maior do que o esperado. Entretanto, existem vários problemas na interpretação desses estudos. Também é importante considerar a associação de problemas obstétricos com a cirurgia e a anestesia em mulheres grávidas. Nos Estados Unidos, pelo menos 50.000 mulheres grávidas são submetidas a anestesia e cirurgia anualmente para indicações não relacionadas com a gravidez. O risco de aborto é claramente maior após esses procedimentos. Todavia, não é óbvio se a doença subjacente, a cirurgia, a anestesia ou uma associação desses fatores constitui a causa do risco aumentado.

2. Carcinogenicidade — Os estudos epidemiológicos realizados sugeriram um aumento da frequência de câncer em equipes de centros cirúrgicos que foram expostas a concentrações mínimas de agentes anestésicos. Todavia, nenhum estudo demonstrou a existência de uma relação causal entre os anestésicos e o câncer. Muitos outros fatores poderiam ser responsáveis pelos resultados questionavelmente positivos observados após uma cuidadosa revisão dos dados epidemiológicos. Na atualidade, a maioria dos centros cirúrgicos utiliza sistemas para a remoção das concentrações mínimas de anestésicos liberadas dos aparelhos de anestesia.

■ ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Os anestésicos não opioides intravenosos desempenham um importante papel na prática da anestesia moderna. Esses anestésicos são amplamente usados para facilitar a rápida indução da anestesia e substituíram a inalação como método preferido de indução na maioria das circunstâncias, exceto na anestesia pediátrica. Os agentes intravenosos também são comumente usados para produzir sedação durante cuidados anestésicos monitorados, bem como para pacientes sob cuidados intensivos (UTI). Com a introdução do propofol, a anestesia intravenosa também se tornou uma opção para a manutenção da anestesia. Entretanto, à semelhança dos agentes inalatórios, os anestésicos intravenosos atualmente disponíveis não são anestésicos ideais no sentido de produzir todos e apenas os cinco efeitos desejados (perda da consciência, amnésia, analgesia, inibição dos reflexos autônomos e relaxamento da musculatura esquelética). Por conseguinte, a **anestesia balanceada** com múltiplos fármacos (anestésicos inalatórios, sedativo-hipnóticos, opioides, fármacos bloqueadores neuromusculares) costuma ser usada para minimizar efeitos colaterais indesejáveis.

Os anestésicos intravenosos empregados para indução da anestesia geral são lipofílicos e têm partição preferencial nos tecidos lipofílicos altamente perfundidos (cérebro, medula espinal), o que explica seu rápido início de ação. Independentemente da extensão e da velocidade de seu metabolismo, o término do efeito de uma única injeção é determinado pela redistribuição do fármaco nos tecidos menos perfundidos e inativos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. Por conseguinte, todos os fármacos usados para indução da anestesia apresentam uma duração de ação semelhante quando administrados em injeção única, apesar de diferenças significativas em seu metabolismo. A Figura 25-6 mostra as estruturas químicas dos anestésicos intravenosos de uso clínico comum. A Tabela 25-2 fornece uma lista das propriedades farmacocinéticas desses anestésicos e de outros agentes intravenosos.

PROPOFOL

Na maioria dos países, o propofol é o fármaco administrado com mais frequência para indução da anestesia, substituindo,

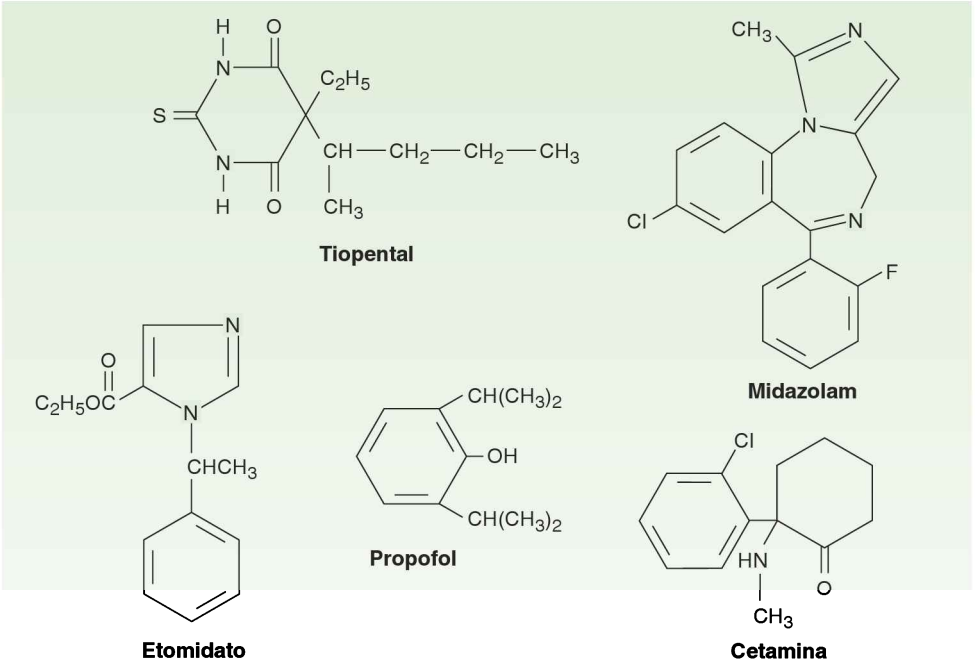


FIGURA 25-6 Estruturas químicas de alguns anestésicos intravenosos.

TABELA 25-2 Propriedades farmacocinéticas dos anestésicos intravenosos

Fármaco	Dose de indução (mg/kg IV)	Duração de ação (min)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ distribuição (min)	Ligação às proteínas (%)	Depuração (mL/kg/min)	$t_{1/2}$ eliminação (h)
Cetamina	1-2	5-10	3,1	11-16	12	12-17	2-4
Dexmedetomidina	NA	NA	2-3	6	94	10-30	2-3
Diazepam	0,3-0,6	15-30	0,7-1,7	10-5	98	0,2-0,5	20-50
Etomidato	0,2-0,3	3-8	2,5-4,5	2-4	77	18-25	2,9-5,3
Lorazepam	0,03-0,1	60-120	0,8-1,3	3-10	98	0,8-1,8	11-22
Metoexital	1-1,5	4-7	2,2	5-6	73	11	4
Midazolam	0,1-0,3	15-20	1,1-1,7	7-15	94	6,4-11	1,7-2,6
Propofol	1-2,5	3-8	2-10	2-4	97	20-30	4-23
Tiopental	3-5	5-10	2,5	2-4	83	3,4	11

Nota: a duração de ação reflete a duração após uma única dose IV típica administrada para indução da anestesia. Os dados referem-se a pacientes adultos de constituição média.

NA, não aplicável; V_{dss}, volume de distribuição no estado de equilíbrio (*steady state*) dinâmico.

em grande parte, os barbitúricos para essa indicação. Como seu perfil farmacocinético possibilita uma infusão contínua, o propofol também é administrado durante a manutenção da anestesia e constitui uma escolha comum para sedação nos cuidados anestésicos monitorados. Além disso, o propofol também está cada vez mais sendo usado para sedação na UTI, bem como na sedação consciente e na anestesia geral de curta duração em locais fora do centro cirúrgico (p. ex., salas de radiologia intervencionista, serviços de emergência; ver Quadro: Sedação e cuidados anestésicos monitorados, anteriormente).

O propofol (2,6-di-isopropilfenol) é um alquilfenol com propriedades hipnóticas, que é quimicamente distinto de outros grupos de anestésicos intravenosos (Figura 25-6). Em virtude de sua pouca solubilidade em água, o propofol é formulado como emulsão contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de lecitina, o principal componente da fração fosfatídea da gema de ovo. Por conseguinte, os pacientes suscetíveis podem apresentar reações alérgicas. A solução tem aspecto branco-leitoso e é ligeiramente viscosa, com pH de cerca de 7 e concentração de propofol de 1% (10 mg/mL). Em alguns países, dispõe-se de uma formulação a 2%. Embora sejam acrescentados retardadores do crescimento bacteriano às formulações, as soluções devem ser usadas o quanto antes (sem ultrapassar 8 horas após a abertura do frasco), sendo essencial o uso de uma técnica estéril apropriada. A adição de metabissulfito em uma das formulações causou preocupação quanto a seu uso em pacientes com doença reativa das vias respiratórias (p. ex., asma) ou alergia a sulfitos.

O suposto mecanismo de ação do propofol consiste na potencialização da corrente de cloreto mediada pelo complexo receptor de $GABA_A$.

Farmacocinética

O propofol é rapidamente metabolizado no fígado; acredita-se que compostos hidrossolúveis resultantes sejam inativos e excretados pelos rins. A depuração plasmática é elevada e ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, indicando a importância do metabolismo extra-hepático, que se acredita ocorra em grau significativo nos pulmões, podendo ser responsável pela eliminação de até 30% de uma dose do fármaco (Tabela 25-2). A recuperação da anestesia com propofol é mais completa, com menor "efeito de ressaca" do que aquele observado com o tiopental, provavelmente devido à sua elevada depuração plasmática. Todavia, à semelhança de outros fármacos intravenosos, a transferência do propofol a partir do compartimento plasmático (central) e o término associado do efeito farmacológico após uma única dose por injeção intravenosa resultam principalmente de sua redistribuição a partir de compartimentos de alta perfusão (cérebro) para compartimentos de menor perfusão (musculoesquelético) (Figura 25-7). À semelhança de outros anestésicos intravenosos, o despertar após uma dose de indução de propofol costuma ocorrer em 8 a 10 minutos. A cinética do propofol (e de outros anestésicos intravenosos) após uma única dose intravenosa ou infusão contínua é mais bem descrita por um modelo em três compartimentos, usado como base para o desenvolvimento de sistemas de infusões controladas por alvo.

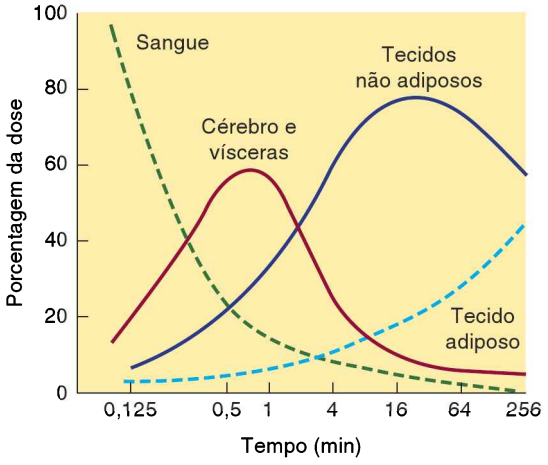


FIGURA 25-7 Redistribuição do tiopental após administração intravenosa direta. As curvas de redistribuição para outros anestésicos intravenosos são semelhantes após uma injeção intravenosa direta, explicando a semelhança dos tempos de recuperação, apesar das notáveis diferenças no metabolismo. Observar que o eixo do tempo não é linear.

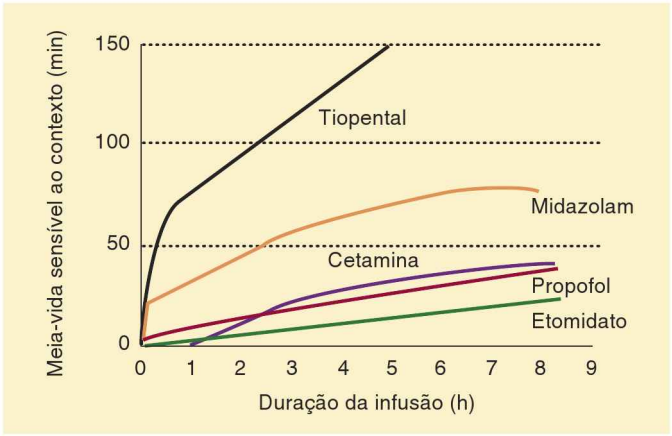


FIGURA 25-8 Meia-vida sensível ao contexto dos anestésicos intravenosos comuns. Mesmo após uma infusão prolongada, a meia-vida do propofol é relativamente curta, razão pela qual constitui a escolha preferida para anestesia intravenosa. A cetamina e o etomidato apresentam características semelhantes, porém seu uso é limitado por outros efeitos.

A **meia-vida sensível ao contexto** de um fármaco descreve a meia-vida de eliminação após infusão contínua como função da duração da infusão. Trata-se de um importante fator na adequação de um fármaco para uso como anestésico de manutenção. A meia-vida sensível ao contexto do propofol é de curta duração, mesmo após infusão prolongada, e a recuperação continua sendo relativamente rápida (Figura 25-8).

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

O propofol atua como hipnótico, porém carece de propriedades analgésicas. Embora produza uma supressão geral da atividade do SNC, efeitos excitatórios, como contração ou movimento espontâneo, algumas vezes são observados durante a indução da anestesia. Esses efeitos podem assemelhar-se à atividade convulsiva; entretanto, a maioria dos estudos sustenta um efeito anticonvulsivante do propofol, e o fármaco pode ser administrado com segurança a pacientes com distúrbios convulsivos. O propofol diminui o fluxo sanguíneo cerebral e a taxa metabólica cerebral para o oxigênio ($TMCO_2$), com diminuição da PIC e da pressão intraocular; a magnitude dessas alterações é comparável com a do tiopental. Embora o propofol possa produzir uma diminuição desejada da PIC, a combinação de redução do fluxo sanguíneo cerebral e redução da pressão arterial média devido à vasodilatação periférica pode diminuir criticamente a pressão de perfusão cerebral.

Quando administrado em grandes doses, o propofol provoca supressão dos surtos no EEG, um parâmetro final de avaliação que tem sido usado quando se administram anestésicos intravenosos para neuroproteção durante procedimentos neurocirúrgicos. Evidências de estudos realizados em animais sugerem que os efeitos neuroprotetores do propofol durante a isquemia focal assemelham-se aos do tiopental e do isoflurano.

B. Efeitos cardiovasculares

Em comparação com outros fármacos de indução, o propofol produz uma redução mais pronunciada da pressão arterial sistêmica; isso resulta da vasodilatação profunda na circulação tanto arterial quanto venosa, levando a uma redução da pré-carga e da pós-carga. Esse efeito na pressão arterial sistêmica é mais pronunciado com o aumento da idade, em pacientes com redução do volume de líquido intravascular e com injeção rápida. Como os efeitos hipotensores são ainda mais intensificados pela inibição da resposta barorreflexa normal, a vasodilatação resulta apenas em pequeno aumento da frequência cardíaca. Foi descrita a ocorrência de bradicardia profunda e assistolia após a administração de propofol a adultos saudáveis, apesar do uso de fármacos anticolinérgicos profiláticos.

C. Efeitos respiratórios

O propofol é um potente depressor respiratório e, em geral, provoca apneia após uma dose de indução. Uma infusão de manutenção reduz a ventilação-minuto em decorrência de uma redução do volume corrente e da frequência respiratória, sendo o efeito no volume corrente mais pronunciado. Além disso, a resposta ventilatória à hipoxia e hipercapnia encontra-se diminuída. O propofol provoca uma maior redução dos reflexos das vias respiratórias altas do que o tiopental, o que o torna apropriado para instrumentação das vias respiratórias, como colocação de máscara laríngea.

D. Outros efeitos

Embora o propofol, diferentemente dos anestésicos voláteis, não produza aumento do bloqueio neuromuscular, estudos realizados constataram boas condições de intubação após indução com esse fármaco, sem o uso de agentes bloqueadores neuromusculares. A taquicardia inesperada que ocorre durante a anestesia com propofol exige avaliação laboratorial quanto à possibilidade de acidose metabólica (síndrome de infusão do propofol). A atividade antiemética do fármaco constitui um efeito colateral interessante e desejável. A dor da injeção é uma queixa comum, que pode ser reduzida mediante pré-medicação com opioide ou coadministração com lidocaína. A diluição do propofol e o uso de veias de maior calibre para a sua injeção também podem reduzir a incidência e a intensidade da dor no local de injeção.

Usos clínicos e dosagem

O uso mais comum do propofol consiste em facilitar a indução da anestesia geral com injeção direta de 1 a 2,5 mg/kg IV. O aumento da idade, a redução da reserva cardiovascular ou a pré-medicação com benzodiazepínicos ou opioides reduzem a dose de indução necessária; crianças necessitam de doses mais altas (2,5 a 3,5 mg/kg IV). Em geral, a titulação da dose de indução ajuda a evitar alterações hemodinâmicas graves. Com frequência, o propofol é usado para manutenção da anestesia, como parte de um esquema de anestesia balanceada em associação com anestésicos voláteis, óxido nitroso, sedativo-hipnóticos e opioides, ou como parte de uma técnica anestésica intravenosa total, em geral em associação com opioides. As concentrações plasmáticas terapêuticas para manutenção da anestesia normalmente variam entre 3 e 8 mcg/mL (exigindo, geralmente, uma velocidade de infusão contínua entre 100 e 200 mcg/kg/min) quando associado a óxido nitroso ou opioides.

Quando o propofol é usado para sedação de pacientes com ventilação mecânica na UTI ou para sedação durante procedimentos, a concentração plasmática necessária é de 1 a 2 mcg/mL, que pode ser alcançada com uma infusão contínua de 25 a 75 mcg/kg/min. Em virtude de seu efeito depressor respiratório

pronunciado e estreita faixa terapêutica, o propofol deve ser administrado apenas por profissionais treinados no manejo das vias respiratórias.

Podem ser usadas doses subanestésicas de propofol para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios (10 a 20 mg IV como injeção direta ou 10 mcg/kg/min como infusão).

FOSPROPOFOL

Conforme assinalado anteriormente, a dor no local de injeção durante a administração do propofol costuma ser percebida como intensa, e a emulsão lipídica tem várias desvantagens. Pesquisas intensas concentraram-se no achado de formulações alternativas ou fármacos relacionados que pudessem solucionar alguns desses problemas. O fospropofol é um profármaco hidrossolúvel do propofol, quimicamente descrito como sal de 2,6-di-isopropilfenoximetil fosfato dissódico, aprovado pela Food and Drug Administration em 2008 como agente sedativo para uso em pacientes adultos durante cuidados anestésicos monitorados. O profármaco é rapidamente metabolizado pela fosfatase alcalina, produzindo propofol, fosfato e formaldeído. O formaldeído é metabolizado pela aldeídodesidrogenase no fígado e nos eritrócitos. A formulação de fospropofol disponível é uma solução clara, incolor, aquosa e estéril fornecida em frasco de dose única, em uma concentração de 35 mg/mL.

Farmacocinética e efeitos nos sistemas orgânicos

Como o composto ativo é o propofol, e o fospropofol é um profármaco que deve ser metabolizado a propofol, a farmacocinética é mais complexa que a do próprio propofol. Para descrever a cinética, foram usados modelos de vários compartimentos, com dois compartimentos para o fospropofol e três para o propofol.

O perfil de efeitos assemelha-se ao do propofol, porém o início e a recuperação são prolongados, em comparação com o propofol, visto que o profármaco precisa ser inicialmente convertido em uma forma ativa. Embora os pacientes aos quais se administra fospropofol não pareçam ter a dor típica do propofol no local de injeção, um efeito colateral comum consiste na ocorrência de parestesias, com frequência na região perianal, observadas em até 74% dos pacientes. O mecanismo desse efeito não é conhecido.

Usos clínicos e dosagem

O fospropofol está aprovado para sedação durante cuidados anestésicos monitorados. Deve-se administrar oxigênio suplementar a todos os pacientes que recebem o fármaco. À semelhança do propofol, o comprometimento das vias respiratórias é uma grande preocupação. Por conseguinte, recomenda-se que o fospropofol seja administrado apenas por profissionais treinados no manejo das vias respiratórias. A dose-padrão recomendada consiste em uma injeção inicial de 6,5 mg/kg IV, seguida de doses suplementares de 1,6 mg/kg IV, quando necessário. Para pacientes com peso acima de 90 kg ou abaixo de 60 kg, deve-se utilizar o peso de 90 ou 60 kg para calcular a dose, respectivamente. A dose deve ser reduzida em 25% em pacientes com mais de 65 anos e naqueles com estado 3 ou 4 da *American Society of Anesthesiologists*.

BARBITÚRICOS

Esta seção trata do uso do tiopental e do metoexital na indução da anestesia geral; entretanto, esses barbitúricos hipnóticos têm sido substituídos como agentes de indução pelo propofol. Outros barbitúricos, bem como sua farmacologia geral, são discutidos no Capítulo 22.

O efeito anestésico dos barbitúricos presumivelmente envolve uma combinação de aumento da neurotransmissão inibitória e inibição da neurotransmissão excitatória. Embora os efeitos na transmissão inibitória provavelmente resultem da ativação do complexo receptor de $GABA_A$, os efeitos na transmissão excitatória não estão tão bem esclarecidos.

Farmacocinética

O tiopental e o metoexital sofrem metabolismo hepático, em grande parte por oxidação, mas também por *N*-desalquilação, dessulfuração e destruição da estrutura em anel do ácido barbitúrico. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com porfiria intermitente aguda, visto que eles aumentam a produção de porfirinas em virtude da estimulação da ácido aminolevulínicosintetase. O metoexital tem uma meia-vida de eliminação mais curta que a do tiopental, devido à sua maior depuração plasmática (Tabela 25-2), resultando em uma recuperação mais rápida e mais completa após injeção direta. Embora o tiopental seja metabolizado mais lentamente e tenha uma meia-vida de eliminação longa, a recuperação após injeção intravenosa direta única é comparável com a do metoexital e propofol, visto que depende mais de sua redistribuição para tecidos inativos do que de seu metabolismo (Figura 25-7). Entretanto, se for administrado em injeções diretas repetidas ou infusão contínua, a recuperação torna-se acentuadamente prolongada, visto que a eliminação dependerá do metabolismo nessas circunstâncias (ver também Meia-vida sensível ao contexto, Figura 25-8).

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

Os barbitúricos produzem depressão do SNC dependente da dose, que varia desde sedação a anestesia geral quando administrados em injeções intravenosas diretas. Não produzem analgesia; na verdade, algumas evidências sugerem que esses fármacos podem reduzir o limiar da dor, causando hiperalgesia. Os barbitúricos são vasoconstritores cerebrais potentes e produzem reduções previsíveis do fluxo sanguíneo cerebral, do volume sanguíneo cerebral e da PIC. Em consequência, diminuem o consumo de $TMCO_2$ de maneira dependente da dose, até uma dose em que suprimem toda a atividade do EEG. Em virtude de sua capacidade de diminuir a PIC e a $TMCO_2$, os barbitúricos são úteis no manejo de pacientes com lesões intracranianas expansivas. Esses fármacos podem proporcionar uma neuroproteção contra a isquemia cerebral focal (acidente vascular encefálico, retração cirúrgica, clipes temporários durante cirurgia de aneurisma), mas provavelmente não contra a isquemia cerebral global (p. ex., de parada cardíaca). Com a exceção do metoexital, os barbitúricos diminuem a atividade elétrica no EEG e podem ser usados como anticonvulsivantes. Por outro lado, o metoexital ativa focos epilépticos e, por conseguinte, pode ser útil para facilitar a terapia eletroconvulsiva ou na identificação de focos epilépticos durante a cirurgia.

B. Efeitos cardiovasculares

A redução da pressão arterial sistêmica associada à administração de barbitúricos para indução da anestesia deve-se principalmente à vasodilatação periférica e, em geral, é menor do que a redução da pressão arterial associada ao propofol. São também observados efeitos inotrópicos negativos diretos no coração. Entretanto, a inibição do reflexo barorreceptor é menos pronunciada do que a produzida pelo propofol; por conseguinte, aumentos compensatórios da frequência cardíaca limitam a redução da pressão arterial, tornando-a transitória. Os efeitos depressores na pressão arterial sistêmica estão aumentados em pacientes com hipovolemia, tamponamento cardíaco, miocardiopatia, doença arterial coronariana ou valvopatia cardíaca, visto que esses pacientes têm menos capacidade de compensar os efeitos da vasodilatação periférica. Os efeitos hemodinâmicos também são mais pronunciados com doses mais altas e injeção rápida.

C. Efeitos respiratórios

Os barbitúricos são depressores respiratórios, e uma dose habitual de tiopental ou de metoexital para indução produz geralmente apneia transitória, que será mais pronunciada se também forem administrados outros depressores respiratórios. Os barbitúricos levam a uma diminuição da ventilação-minuto por redução do volume corrente e da frequência respiratória; além disso, diminuem as respostas ventilatórias à hipercapnia e hipoxia. A recuperação da respiração espontânea após uma dose de barbitúrico para indução caracteriza-se por frequência respiratória lenta e volume corrente diminuído. A supressão dos reflexos laríngeos e da tosse provavelmente não é tão profunda quanto aquela observada após a administração de uma dose equianestésica de propofol, de modo que os barbitúricos constituem uma escolha menos apropriada para instrumentação das vias respiratórias na ausência de fármacos bloqueadores neuromusculares. Além disso, a estimulação das vias respiratórias altas ou da traqueia (p. ex., por secreções, máscara laríngea, laringoscopia direta, intubação traqueal) durante a depressão inadequada dos reflexos das vias respiratórias pode resultar em laringospasmo ou broncospasmo. Esse fenômeno não é exclusivo dos barbitúricos, porém é observado sempre que a dose do fármaco for inadequada para suprimir os reflexos das vias respiratórias.

D. Outros efeitos

A injeção intra-arterial acidental de barbitúricos resulta em dor excruciante e vasoconstrição intensa, com frequência levando a uma lesão tecidual grave, envolvendo gangrena. As abordagens para o tratamento consistem em bloqueio do sistema nervoso simpático (p. ex., bloqueio do gânglio estrelado) no membro envolvido. Se houver extravasamento, algumas autoridades recomendam a injeção local com lidocaína a 0,5% (5 a 10 mL), na tentativa de diluir a concentração do barbitúrico. As reações alérgicas potencialmente fatais aos barbitúricos são raras, com ocorrência estimada em 1 em 30.000 pacientes. Todavia, em certas ocasiões, observa-se a liberação de histamina induzida pelos barbitúricos.

Usos clínicos e dosagem

O principal uso clínico do tiopental (3 a 5 mg/kg IV) ou do metoexital (1 a 1,5 mg/kg IV) consiste na indução da anestesia (perda da consciência), que costuma ocorrer em menos de 30 segundos. Os pacientes podem sentir um gosto de alho ou cebola após a administração. Os barbitúricos como o metoexital (20 a 30 mg/kg) podem ser administrados por via retal para facilitar a indução da anestesia em pacientes pediátricos deficientes e que não cooperam. Quando se administra um barbitúrico com o objetivo de neuroproteção, um EEG isoelétrico indicando uma redução máxima da $TMCO_2$ tem sido tradicionalmente usado como parâmetro de avaliação final. Essa prática tem sido questionada por dados mais recentes, que demonstraram a obtenção de uma proteção igual após o uso de doses menores. A administração de doses menores está associada a menos frequência a hipotensão, facilitando, assim, a manutenção de uma pressão de perfusão cerebral adequada, particularmente na presença de elevação da PIC.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos comumente usados no período perioperatório incluem o midazolam, o lorazepam e, com frequência, o diazepam. Os benzodiazepínicos são singulares entre o grupo de anestésicos intravenosos, uma vez que sua ação pode ser rapidamente interrompida pela administração do antagonista seletivo, o flumazenil. Os efeitos mais desejados consistem em ação ansiolítica e amnésia anterógrada, que são extremamente úteis para pré-medicação.

A estrutura química e a farmacodinâmica dos benzodiazepínicos são discutidas detalhadamente no Capítulo 22.

Farmacocinética no contexto da anestesia

Os benzodiazepínicos altamente lipossolúveis penetram rapidamente no SNC, o que explica seu rápido início de ação, seguido de redistribuição para tecidos inativos e interrupção subsequente do efeito do fármaco. Outras informações acerca da farmacocinética dos benzodiazepínicos podem ser encontradas no Capítulo 22.

Apesar de sua rápida passagem para o cérebro, o midazolam apresenta um tempo de equilíbrio do efeito no local mais lento do que o propofol e o tiopental. Nesse aspecto, as doses intravenosas de midazolam devem ser espaçadas o suficiente para possibilitar o reconhecimento do efeito clínico máximo antes de se considerar o uso de outra dose. O midazolam é o que apresenta meia-vida sensível ao contexto mais curta, sendo o único dos três benzodiazepínicos apropriado para infusão contínua (Figura 25-8).

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

À semelhança do propofol e dos barbitúricos, os benzodiazepínicos diminuem a $TMCO_2$ e o fluxo sanguíneo cerebral, porém em menor grau. Parece haver um efeito máximo para a redução da $TMCO_2$ induzida pelos benzodiazepínicos, conforme observado pela incapacidade do midazolam de produzir um EEG isoelétrico. Pacientes com diminuição da complacência intracraniana demonstram pouca ou nenhuma alteração da PIC após a administração de midazolam. Embora não se tenha demonstrado qualquer propriedade neuroprotetora com os benzodiazepínicos, esses fármacos são anticonvulsivantes potentes usados no tratamento do estado de mal epiléptico,

abstinência do álcool e convulsões induzidas por anestésicos locais. Os efeitos dos benzodiazepínicos no SNC podem ser rapidamente interrompidos pela administração de flumazenil, um antagonista seletivo dos benzodiazepínicos, o que melhora seu perfil de segurança.

B. Efeitos cardiovasculares

Quando usado para indução da anestesia, o midazolam produz uma maior redução da pressão arterial sistêmica do que doses comparáveis de diazepam. Essas alterações decorrem, mais provavelmente, de vasodilatação periférica, visto que o débito cardíaco não é modificado. À semelhança de outros agentes de indução intravenosos, o efeito do midazolam na pressão arterial sistêmica torna-se exagerado em pacientes hipovolêmicos.

C. Efeitos respiratórios

Os benzodiazepínicos produzem depressão mínima da ventilação, embora a administração intravenosa rápida de midazolam para indução da anestesia possa ser seguida de apneia transitória, particularmente na presença de pré-medicação com opioides. Os benzodiazepínicos diminuem a resposta ventilatória ao dióxido de carbono, porém esse efeito em geral não é significativo se o fármaco for administrado isoladamente. Pode-se observar uma depressão respiratória mais grave quando os benzodiazepínicos são administrados em associação aos opioides. Outro problema que afeta a ventilação é a obstrução das vias respiratórias induzida pelos efeitos hipnóticos dos benzodiazepínicos.

D. Outros efeitos

A dor durante injeção intravenosa e intramuscular e a ocorrência subsequente de tromboflebite são mais pronunciadas com o diazepam e refletem a pouca hidrossolubilidade desse benzodiazepínico, que exige um solvente orgânico em sua formulação. Apesar de sua melhor solubilidade (que elimina a necessidade de solvente orgânico), o midazolam também pode produzir dor no local da injeção. As reações alérgicas aos benzodiazepínicos são raras ou inexistentes.

Usos clínicos e dosagem

Os benzodiazepínicos são mais comumente usados para medicação pré-operatória, sedação intravenosa e supressão da atividade convulsiva. Com menos frequência, o midazolam e o diazepam também podem ser utilizados para induzir a anestesia geral. O início lento e a duração de ação prolongada do lorazepam limitam sua utilidade para medicação pré-operatória ou indução da anestesia, particularmente quando é desejado um despertar rápido e sustentado no final da cirurgia. Embora o flumazenil (8 a 15 mcg/kg IV) possa ser útil no tratamento de pacientes que apresentam despertar tardio, sua duração de ação é curta (cerca de 20 minutos), podendo ocorrer ressedação.

Em virtude de seus efeitos amnésicos, ansiolíticos e sedativos, os benzodiazepínicos constituem a classe de fármacos de escolha mais popular para a medicação pré-operatória. O midazolam (1 a 2 mg IV) mostra-se efetivo para pré-medicação, sedação durante anestesia regional e procedimentos terapêuticos de curta duração. Esse fármaco tem um início de ação mais rápido, com maior amnésia e menos sedação pós-operatória do que o diazepam. O midazolam também é a pré-medicação oral mais comumente usada para crianças; a administração de 0,5 mg/kg por via oral 30 minutos antes da indução da anestesia proporciona sedação confiável e efeito ansiolítico em crianças, sem produzir despertar tardio.

Os efeitos sinérgicos entre os benzodiazepínicos e outros fármacos, em especial os opioides e o propofol, podem ser usados para obter melhor sedação e analgesia, mas também podem intensificar acentuadamente a depressão respiratória combinada, podendo levar a obstrução das vias respiratórias ou apneia. Como os efeitos dos benzodiazepínicos tornam-se mais pronunciados com o aumento da idade, a redução de sua dose e uma titulação cuidadosa podem ser necessárias em pacientes idosos.

A anestesia geral pode ser induzida pela administração de midazolam (0,1 a 0,3 mg/kg IV), porém o início da perda da consciência é mais lento do que após a administração de tiopental, propofol ou etomidato. O despertar tardio representa uma desvantagem potencial, limitando a utilidade dos benzodiazepínicos para indução de anestesia geral, apesar de sua vantagem no que concerne aos efeitos circulatórios menos pronunciados.

ETOMIDATO

O etomidato (Figura 24-6) é um anestésico intravenoso, com efeitos hipnóticos, mas não analgésicos, com frequência escolhido por seus efeitos hemodinâmicos mínimos. Apesar de sua farmacocinética favorável, os efeitos colaterais endócrinos do etomidato limitam seu uso para infusão contínua. Esse fármaco é um imidazol carboxilado, que é pouco hidrossolúvel, sendo assim apresentado em solução de 2 mg/mL em 35% de propilenoglicol. A solução apresenta um pH de 6,9 e, portanto, não causa problemas com a precipitação, como no caso do tiopental. O etomidato parece ter efeitos semelhantes ao GABA e parece atuar principalmente pela potencialização das correntes de cloreto mediadas pelo $GABA_A$, à semelhança da maioria dos outros anestésicos intravenosos.

Farmacocinética

Uma dose de etomidato para indução produz um rápido início de anestesia, e a recuperação depende de sua redistribuição para tecidos inativos, de modo comparável ao tiopental e ao propofol. O metabolismo ocorre principalmente por hidrólise éster a metabólitos inativos, que são então excretados na urina (78%) e na bile (22%). Menos de 3% de uma dose de etomidato são excretados de modo inalterado na urina. A depuração desse fármaco é cerca de cinco vezes a do tiopental, o que se reflete por uma meia-vida de eliminação mais curta (Tabela 25-2). A duração de ação exibe uma relação linear com a dose, e cada administração de 0,1 mg/kg proporciona cerca de 100 segundos de perda da consciência. Devido aos efeitos mínimos do etomidato na hemodinâmica e à sua meia-vida sensível ao contexto curta, podem-se administrar com segurança doses mais altas, injeções intravenosas repetidas ou infusões contínuas. À semelhança da maioria dos outros anestésicos intravenosos, o etomidato é altamente ligado às proteínas (77%), em especial à albumina.

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

O etomidato é um potente vasoconstritor cerebral, produzindo redução do fluxo sanguíneo cerebral e da PIC. Esses efeitos assemelham-se àqueles produzidos por doses comparáveis de

tiopental. Apesar da redução da $TMCO_2$, o etomidato não demonstrou ter qualquer propriedade neuroprotetora em estudos realizados em animais, porém ainda não foram conduzidos estudos em seres humanos. A frequência dos picos excitatórios no EEG após a administração de etomidato é maior do que aquela observada com o tiopental. À semelhança do metoexital, o etomidato pode ativar focos convulsivos, manifestados como atividade rápida no EEG. Além disso, ocorrem movimentos espontâneos caracterizados como mioclonia em mais de 50% dos pacientes aos quais se administra etomidato, e essa atividade mioclônica pode estar associada a uma atividade de tipo convulsivo no EEG.

B. Efeitos cardiovasculares

Uma característica desejada da indução da anestesia com etomidato é a estabilidade cardiovascular observada após injeção intravenosa direta. Nesse aspecto, a redução da pressão arterial sistêmica é modesta ou ausente e reflete, principalmente, uma diminuição da resistência vascular sistêmica. Por conseguinte, os efeitos de redução da pressão arterial sistêmica do etomidato provavelmente sejam exagerados na presença de hipovolemia, devendo-se obter uma melhora do estado do volume de líquido intravascular do paciente antes da indução da anestesia. O etomidato produz alterações mínimas na frequência e no débito cardíacos. Seus efeitos depressores na contratilidade do miocárdio são mínimos nas concentrações usadas para indução de anestesia.

C. Efeitos respiratórios

Os efeitos depressores do etomidato na ventilação são menos pronunciados que os dos barbitúricos, embora possa ocorrer, em certas ocasiões, apneia após a injeção intravenosa rápida do fármaco. A depressão da ventilação pode ser exagerada quando o etomidato é associado a anestésicos inalados ou opioides.

D. Efeitos endócrinos

O etomidato causa supressão adrenocortical ao produzir inibição dependente da dose da 11β-hidroxilase, uma enzima necessária para a conversão do colesterol em cortisol. Essa supressão persiste por 4 a 8 horas após uma dose de indução do fármaco. Apesar da preocupação com esse achado, nenhum estudo demonstrou qualquer efeito adverso. Todavia, em virtude de seus efeitos endócrinos, o etomidato não é usado na forma de infusão contínua.

Usos clínicos e dosagens

O etomidato constitui uma alternativa ao propofol e aos barbitúricos na indução intravenosa rápida da anestesia, particularmente em pacientes com comprometimento da contratilidade miocárdica. Após dose-padrão de indução (0,2 a 0,3 mg/kg IV), o início da perda da consciência é comparável àquele obtido com o tiopental e o propofol. À semelhança do propofol, durante a injeção intravenosa do etomidato, observa-se uma alta incidência de dor, que pode ser seguida de irritação venosa. Os movimentos mioclônicos involuntários também são comuns, mas podem ser mascarados pela administração concomitante de fármacos bloqueadores neuromusculares. O despertar após uma única dose intravenosa de etomidato é rápido, com poucas evidências de qualquer efeito depressor residual. Esse fármaco não produz analgesia, e as náuseas e os vômitos pós-operatórios podem ser mais comuns do que após a administração de tiopental ou propofol.

CETAMINA

A cetamina (Figura 25-6) é um derivado da fenciclidina parcialmente hidrossolúvel e altamente lipossolúvel, que difere da maioria dos outros anestésicos intravenosos pela produção de analgesia significativa. O estado característico observado após uma dose de cetamina para indução é conhecido como "anestesia dissociativa", em que os olhos do paciente permanecem abertos com nistagmo lento (estado cataléptico). Dos dois estereoisômeros da cetamina, a forma *S*(+) é mais potente do que o isômero *R*(−), porém somente a mistura racêmica da cetamina está disponível nos Estados Unidos.

O mecanismo de ação da cetamina é complexo, porém o principal efeito observado provavelmente seja produzido pela inibição do complexo do receptor de NMDA.

Farmacocinética

A alta lipossolubilidade da cetamina garante o rápido início de seus efeitos. À semelhança de outros fármacos intravenosos para indução, o efeito de uma única injeção intravenosa direta termina com a redistribuição do fármaco para os tecidos inativos. O metabolismo ocorre principalmente no fígado e envolve a *N*-desmetilação pelo sistema do citocromo P450. A norcetamina, o principal metabólito ativo, é menos potente (um terço a um quinto da potência da cetamina) e sofre hidroxilação e conjugação subsequentes a metabólitos inativos hidrossolúveis, que são excretados na urina. A cetamina é o único anestésico intravenoso com baixa ligação às proteínas (12%) (Tabela 25-2).

Efeitos nos sistemas orgânicos

Se a cetamina for administrada como único anestésico, a amnésia não é tão completa quanto aquela obtida com os benzodiazepínicos. Os reflexos frequentemente são preservados, porém não é possível afirmar que os pacientes serão capazes de proteger as vias respiratórias altas. Os olhos permanecem abertos, e as pupilas estão moderadamente dilatadas com reflexo de nistagmo mantido. Com frequência, há um aumento do lacrimejamento e da salivação, e pode-se indicar uma pré-medicação com fármaco anticolinérgico para limitar esse efeito.

A. Efeitos no sistema nervoso central

Diferentemente de outros anestésicos intravenosos, a cetamina é considerada um vasodilatador cerebral, que *aumenta* o fluxo sanguíneo cerebral, bem como a $TMCO_2$. Por esses motivos, a cetamina tem sido recomendada tradicionalmente para uso em pacientes com patologia intracraniana, em especial elevação da PIC. Entretanto, esses efeitos indesejáveis percebidos no fluxo sanguíneo cerebral podem ser atenuados pela manutenção de normocapnia. Apesar do potencial de produzir atividade mioclônica, a cetamina é considerada um anticonvulsivante e pode ser recomendada para o tratamento do estado de mal epiléptico, quando fármacos mais convencionais não são efetivos.

A ocorrência de reações de emergência desagradáveis após a administração constitui o principal fator que limita o uso da cetamina. Essas reações podem incluir sonhos coloridos vívidos, alucinações, experiências fora do corpo e sensibilidade visual, tátil e auditiva aumentada e distorcida. Essas reações podem estar associadas a medo e confusão, porém também é possível ocorrer um estado eufórico, explicando o potencial de

uso abusivo desse fármaco. Em geral, as crianças apresentam incidência mais baixa e menos grave de reações de emergência. A combinação com um benzodiazepínico pode ser indicada para limitar as reações de emergência desagradáveis e também para aumentar a amnésia.

B. Efeitos cardiovasculares

A cetamina pode produzir *aumentos* transitórios, porém significativos, da pressão arterial sistêmica, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, presumivelmente por estimulação simpática mediada centralmente. Esses efeitos, que estão associados a aumento da carga de trabalho cardíaca e do consumo de oxigênio do miocárdio, nem sempre são desejáveis e podem ser atenuados pela coadministração de benzodiazepínicos, opioides ou anestésicos inalatórios. Embora o efeito seja mais controverso, a cetamina é considerada um depressor miocárdico direto. Essa propriedade costuma ser mascarada pela estimulação do sistema nervoso simpático, porém pode manifestar-se em pacientes em estado crítico com capacidade limitada de aumentar a atividade do sistema nervoso simpático.

C. Efeitos respiratórios

Não se acredita que a cetamina produza depressão respiratória significativa. Quando usada como único fármaco, a resposta respiratória à hipercapnia é preservada, e os gases sanguíneos permanecem estáveis. Após a administração rápida de uma grande dose intravenosa para indução da anestesia, podem ocorrer hipoventilação transitória e, em raros casos, um curto período de apneia. Não é possível pressupor que o paciente tenha a capacidade de proteger as vias respiratórias altas com a administração de cetamina, apesar da presença de reflexos ativos das vias respiratórias. Nas crianças, em particular, é preciso considerar o risco de laringospasmo, devido a um aumento da salivação; esse risco pode ser reduzido mediante pré-medicação com fármaco anticolinérgico. A cetamina relaxa o músculo liso brônquico e pode ser útil em pacientes com vias respiratórias reativas, bem como no manejo de pacientes que apresentam broncoconstrição.

Usos clínicos e dosagem

Em virtude de suas propriedades singulares, incluindo analgesia profunda, estimulação do sistema nervoso simpático, broncodilatação e depressão respiratória mínima, a cetamina constitui uma importante alternativa a outros anestésicos intravenosos e um adjuvante desejável em muitos casos, apesar dos efeitos psicotomiméticos desagradáveis. Além disso, a cetamina pode ser administrada por diversas vias (intravenosa, intramuscular, oral, retal, epidural), tornando-a uma opção útil para pré-medicação em pacientes pediátricos com retardo mental e que não cooperam.

A indução da anestesia pode ser obtida com cetamina, 1 a 2 mg/kg por via intravenosa ou 4 a 6 mg/kg por via intramuscular. Apesar de não ser comumente usada para manutenção da anestesia, a cetamina apresenta uma meia-vida sensível ao contexto curta, tornando-a um fármaco candidato para essa finalidade. Por exemplo, pode-se obter anestesia geral com a infusão de cetamina, 15 a 45 mcg/kg/min, mais óxido nitroso a 50 a 70%, ou com cetamina isoladamente, 30 a 90 mcg/kg/min.

A cetamina em pequenas doses na forma de bolo (0,2 a 0,8 mg/kg IV) pode ser útil durante a anestesia regional, quando há necessidade de analgesia adicional (p. ex., parto por cesariana sob anestesia neuroaxial com bloqueio regional insuficiente). Esse fármaco produz analgesia efetiva, sem comprometimento das vias respiratórias. Uma infusão de cetamina em dose subanalgésica (3 a 5 mcg/kg/min) durante a anestesia geral e no período pós-operatório inicial pode ser útil para produzir analgesia ou para reduzir a tolerância aos opioides e a hiperalgesia induzida por opioides. O uso da cetamina sempre foi limitado em virtude de seus efeitos colaterais psicotomiméticos desagradáveis; todavia, tendo em vista suas características singulares, esse fármaco constitui uma alternativa muito valiosa em determinadas circunstâncias, principalmente devido à analgesia potente, com depressão respiratória mínima. Mais recentemente, tornou-se popular como adjuvante em doses subanalgésicas para limitar ou reverter a tolerância aos opioides.

DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina é um agonista α_2-adrenérgico altamente seletivo. O reconhecimento da utilidade dos α_2-agonistas baseia-se em observações de diminuição da necessidade de anestésicos em pacientes submetidos a terapia crônica com clonidina. Os efeitos da dexmedetomidina podem ser antagonizados por α_2-antagonistas. A dexmedetomidina é o enantiômero *S* ativo da medetomidina, um derivado imidazólico agonista α_2-adrenérgico altamente seletivo, usado em medicina veterinária. A dexmedetomidina é hidrossolúvel e está disponível em uma formulação parenteral.

Farmacocinética

A dexmedetomidina sofre rápido metabolismo hepático, envolvendo conjugação, *N*-metilação e hidroxilação, seguidas de conjugação. Os metabólitos são excretados na urina e na bile. A depuração é alta, e a meia-vida de eliminação é curta (Tabela 25-2). Entretanto, observa-se um aumento significativo da meia-vida sensível ao contexto, de 4 minutos após uma infusão de 10 minutos para 250 minutos após uma infusão de 8 horas.

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

A dexmedetomidina produz seus efeitos α_2-agonistas seletivos pela ativação dos receptores α_2 do SNC. A hipnose presumivelmente resulta da estimulação dos receptores α_2 no *locus caeruleus*, enquanto o efeito analgésico origina-se no nível da medula espinal. O efeito sedativo produzido pela dexmedetomidina tem uma qualidade diferente daquele produzido por outros anestésicos intravenosos, uma vez que se assemelha mais estreitamente a um estado de sono fisiológico pela ativação das vias endógenas do sono. É provável que a dexmedetomidina esteja associada a uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, sem alterações significativas da PIC e da $TMCO_2$. Esse fármaco tem o potencial de levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência.

B. Efeitos cardiovasculares

A infusão de dexmedetomidina resulta em diminuição moderada da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica e, consequentemente, em redução da pressão arterial sistêmica. Uma injeção em bolo pode produzir elevação transitória

da pressão arterial sistêmica e diminuição pronunciada da frequência cardíaca, um efeito que provavelmente é mediado pela ativação dos receptores α_2-adrenérgicos periféricos. A bradicardia associada à infusão de dexmedetomidina pode exigir tratamento. Foi observada a ocorrência de bloqueio cardíaco, bradicardia grave e assistolia, que podem resultar da estimulação vagal sem oposição. A resposta aos fármacos anticolinérgicos não é modificada.

C. Efeitos respiratórios

Os efeitos da dexmedetomidina no sistema respiratório consistem em diminuição discreta a moderada do volume corrente e alteração muito pequena da frequência respiratória. A resposta ventilatória ao dióxido de carbono não é alterada. Embora os efeitos respiratórios sejam leves, é possível ocorrer obstrução das vias respiratórias altas em consequência da sedação. Além disso, a dexmedetomidina exerce um efeito sedativo sinérgico quando associada a outros sedativo-hipnóticos.

Usos clínicos e dosagem

A dexmedetomidina é usada principalmente para sedação a curto prazo de pacientes intubados e ventilados na UTI. No centro cirúrgico, esse fármaco pode ser usado como adjuvante da anestesia geral ou para produzir sedação, como, por exemplo, durante intubação traqueal com instrumento de fibra óptica no estado de vigília ou anestesia regional. Quando administrada durante a anestesia geral, a dexmedetomidina (dose de ataque de 0,5 a 1 mcg/kg durante 10 a 15 minutos, seguida de infusão de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h) diminui as necessidades de doses de anestésicos inalatórios e injetados. O despertar e a transição para o período pós-operatório podem beneficiar-se dos efeitos sedativos e analgésicos da dexmedetomidina, sem qualquer depressão respiratória.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Os opioides são analgésicos e são fármacos distintos dos anestésicos gerais e hipnóticos. Mesmo quando são administradas altas doses de analgésicos opioides, não é possível evitar com segurança a lembrança, a não ser que agentes hipnóticos, como os benzodiazepínicos, também sejam utilizados. Os analgésicos opioides são rotineiramente administrados para obter analgesia pós-operatória, bem como no intraoperatório como parte de um esquema de anestesia balanceada, conforme descrito anteriormente (ver "Anestésicos intravenosos"). Sua farmacologia e usos clínicos são descritos de modo mais detalhado no Capítulo 31.

Além de seu uso como parte de um esquema de anestesia balanceada, os opioides têm sido usados em grandes doses em associação a grandes doses de benzodiazepínicos para alcançar um estado de anestesia geral, particularmente em pacientes com reserva circulatória limitada que são submetidos a cirurgia cardíaca. Quando administrados em grandes doses, os opioides potentes, como a fentanila, podem induzir rigidez da parede torácica (e da laringe), com consequente comprometimento agudo da ventilação mecânica. Além disso, a administração de grandes doses de opioides potentes pode acelerar o desenvolvimento de tolerância e complicar o controle da dor no pós-operatório.

PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

A prática da anestesia clínica exige uma integração da farmacologia e dos efeitos colaterais conhecidos desses potentes fármacos com o estado fisiopatológico de cada paciente. A avaliação e a experiência do anestesiologista são testadas por cada paciente para obter a profundidade apropriada de anestesia necessária para possibilitar a realização de uma cirurgia invasiva, apesar dos graves problemas clínicos encontrados nos pacientes mais graves.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*



Cetamina
Parenteral: 10, 50, 100 mg/mL para injeção

Desflurano
Líquido: 240 mL para inalação

Dexmedetomidina
Parenteral: 100 mcg/mL para infusão IV

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg; solução de 1 e 5 mg/mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 15 mg
Retal: gel de 2,5, 10, 20 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Droperidol
Parenteral: 2,5 mg/mL para injeção IV ou IM

Enflurano
Líquido: 125, 250 mL para inalação

Etomidato
Parenteral: 2 mg/mL para injeção

Fospropofol
Parenteral: 35 mg/mL em frascos de 30 mL

Halotano
Líquido: 125, 250 mL para inalação

Isoflurano
Líquido: 100 mL para inalação

Lorazepam
Parenteral: 2, 4 mg/mL para injeção

Metoexital
Parenteral: pó de 0,5, 2,5, 5 g para reconstituição para injeção

Midazolam
Parenteral: 1, 5 mg/mL para injeção em frascos de 1, 2, 5, 10 mL
Oral: xarope de 2 mg/mL para crianças

Óxido nitroso (gás, fornecido em cilindros azuis)

Propofol
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IV

Sevoflurano
Líquido: 250 mL para inalação

Tiopental
Parenteral: pó para reconstituição de 20, 25 mg/mL para injeção IV

* Ver Capítulo 31 para formulações de opioides usados em anestesia.

REFERÊNCIAS

Eger EI II: The effect of inspired concentration on the rate of rise of alveolar concentration. Anesthesiology 1963;89:774.

Eger EI II: Uptake and distribution. In: Miller RD (editor): *Anesthesia,* 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.

Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965;26:756.

Fragen RJ: *Drug Infusions in Anesthesiology.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Hemmings HC et al.: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends Pharmacol Sci 2005;26:503.

Lugli AK, Yost CS, Kindler CH: Anesthetic mechanisms: Update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. Eur J Anaesth 2009;26:807.

Olkkola KT, Ahonen J: Midazolam and other benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol 2008;182:335.

Reves JG et al.: Intravenous anesthetics. In: Miller RD (editor): *Anesthesia,* 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.

Rudolph U et al.: Sedatives, anxiolytics, and amnestics. In: Evers AS, Maze M (editors): *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice.* Churchill Livingstone, 2004.

Stoelting R, Hillier S: Barbiturates. In: Stoelting RK, Hillier SC (editors): *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Yasuda N et al.: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 1991;70:489

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta um risco cardíaco subjacente significativo envolvendo uma cirurgia estressante de grande porte. A anestesia balanceada deve começar com agentes intravenosos que provoquem alterações mínimas na pressão arterial e na frequência cardíaca, como o propofol ou o etomidato, em associação a analgésicos potentes, como a fentanila (ver Capítulo 31), para bloquear a estimulação indesejável dos reflexos autônomos. A manutenção da anestesia deve incorporar anestésicos inalatórios para assegurar a perda da consciência e a amnésia, agentes intravenosos adicionais para proporcionar analgesia intra e pós-operatória e, se necessário, bloqueadores neuromusculares (ver Capítulo 27) para induzir o relaxamento muscular. A escolha do(s) agente(s) inalatório(s) deve ser feita com base na intenção de manter uma contratilidade miocárdica, pressão arterial sistêmica e débito cardíaco suficientes para a perfusão adequada dos órgãos críticos durante toda a operação. A emergência rápida dos efeitos combinados dos anestésicos escolhidos facilitaria o retorno do paciente a um estado basal de função cardíaca, respiração e atividade mental.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

26

Anestésicos locais

Kenneth Drasner, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 67 anos de idade tem agendada uma artroplastia eletiva do joelho. Quais seriam os anestésicos locais mais apropriados se a anestesia cirúrgica utilizasse uma técnica espinal ou epidural, e quais seriam as complicações potenciais de seu uso? Quais os anestésicos mais apropriados ao fornecimento de analgesia pós-operatória por meio de cateter de demora epidural ou em nervo periférico?

Em termos simples, a anestesia local refere-se à perda de sensação em uma região limitada do corpo. É obtida pela interrupção do fluxo neural aferente por meio da inibição da geração ou propagação de impulsos. Esse bloqueio pode produzir outras alterações fisiológicas, como paralisia muscular e supressão dos reflexos somáticos ou viscerais, e esses efeitos podem ser desejáveis ou indesejáveis, dependendo das circunstâncias específicas. Todavia, na maioria dos casos, o principal objetivo é a perda de sensação ou, pelo menos, a obtenção de analgesia localizada.

Embora os anestésicos locais com frequência sejam usados como analgésicos, a sua característica diferencial consiste na capacidade de produzir uma perda completa de todas as modalidades sensoriais. O contraste com a anestesia geral deve ser óbvio, porém ressalta-se que, na anestesia local, o fármaco é administrado diretamente no órgão-alvo, e a circulação sistêmica serve apenas para diminuir ou interromper o seu efeito. A anestesia local também pode ser produzida por vários meios químicos ou físicos. Todavia, na prática clínica de rotina, é obtida com o uso de um espectro bastante estreito de compostos, e a recuperação normalmente é espontânea, previsível e sem quaisquer efeitos residuais. O desenvolvimento desses compostos tem uma rica história (ver Quadro: Evolução histórica da anestesia local), pontuada por observações casuais, inícios tardios e evolução movida mais por preocupações de segurança do que por avanços na eficácia desses fármacos.

* O autor agradece a Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D., e a Paul F. White, Ph.D., M.D., por suas contribuições em edições anteriores para este capítulo.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Química

Os anestésicos locais são constituídos, em sua maioria, por um grupo lipofílico (p. ex., um anel aromático) ligado por uma cadeia intermediária, por meio de um éster ou de uma amida, a um grupo ionizável (p. ex., uma amina terciária) (Tabela 26-1). Além das propriedades físicas gerais das moléculas, as configurações estereoquímicas específicas estão associadas a diferenças na potência dos estereoisômeros (p. ex., levobupivacaína, ropivacaína). Como as ligações éster têm mais tendência a sofrer hidrólise do que as ligações amida, os ésteres apresentam habitualmente uma duração de ação mais curta.

Os anestésicos locais são bases fracas que, em geral, estão clinicamente disponíveis na forma de sais para aumentar a solubilidade e a estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga ou como cátion (ver Capítulo 1, "Ionização de ácidos e bases fracos"). As proporções relativas dessas duas formas são determinadas por sua pK_a e pelo pH dos líquidos corporais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, que pode ser expressa da seguinte maneira:

$$pK_a = pH - \log [base]/[ácido\ conjugado]$$

Se as concentrações de base e de ácido conjugado foram iguais, a segunda parte do lado direito da equação é eliminada, visto que log 1 = 0, aparecendo da seguinte maneira:

$$pK_a = pH\ (onde\ base = ácido\ conjugado)$$

Por conseguinte, a pK_a pode ser vista como uma maneira efetiva de considerar a tendência dos compostos a existir em uma forma

Evolução histórica da anestesia local

Embora as propriedades de dormência da cocaína sejam conhecidas há séculos, podemos considerar a data de 15 de setembro de 1884 como o "nascimento da anestesia local". Com base no trabalho realizado por Carl Koller, o efeito de dormência da cocaína sobre a córnea foi demonstrado no Congresso Oftalmológico em Heidelberg, inaugurando a era da anestesia cirúrgica. Infelizmente, com o uso disseminado da cocaína como anestésico, houve também o reconhecimento da toxicidade significativa para o SNC e coração, o que, em associação com seu potencial de adicção, diminuiu o entusiasmo por essa aplicação. Como o pesquisador inicial Mattison comentou, "o risco de resultados adversos retirou essa inigualável substância da mente de muitos cirurgiões, privando-os de um aliado de inestimável valor". Como se sabia que a cocaína era um éster do ácido benzoico, a pesquisa de anestésicos locais alternativos teve o seu foco direcionado para essa classe de compostos, levando à identificação da benzocaína pouco antes da virada do último século. Entretanto, a benzocaína demonstrou ter utilidade limitada, em virtude de sua acentuada hidrofobicidade, razão pela qual foi relegada à anestesia tópica, para a qual ainda tem aplicação limitada na prática clínica atual. O primeiro anestésico local injetável útil, a procaína, foi introduzida pouco depois por Einhorn, e a sua estrutura serviu de padrão para o desenvolvimento dos anestésicos locais modernos mais usados. Os três elementos estruturais básicos desses compostos podem ser identificados ao se analisar a Tabela 26-1: um anel aromático, que confere lipofilicidade; uma amina terciária ionizável, que confere hidrofilicidade, e uma cadeia intermediária de conexão por meio de uma ligação éster ou amida.

Uma das limitações da procaína foi a sua curta duração, desvantagem superada com a introdução da tetracaína em 1928. Infelizmente, a tetracaína demonstrou ter toxicidade significativa quando empregada para bloqueio periférico de grande volume, reduzindo basicamente o seu uso comum para anestesia espinal. Tanto a procaína quanto a tetracaína compartilham outra desvantagem: a ligação éster confere instabilidade, e, sobretudo no caso da procaína, o ácido aromático livre liberado durante a hidrólise éster do composto original era considerado a fonte de reações alérgicas relativamente frequentes.

Löfgren e Lundqvist livraram-se do problema da instabilidade com a introdução da lidocaína, em 1948. A lidocaína foi o primeiro de uma série de anestésicos locais do tipo amino-amida que passaria a dominar a segunda metade do século 20. A lidocaína tinha uma duração de ação mais favorável do que a procaína e menos toxicidade sistêmica do que a tetracaína. Até hoje, continua sendo um dos anestésicos mais versáteis e amplamente usados. Entretanto, algumas aplicações exigiam um bloqueio mais prolongado do que aquele proporcionado pela lidocaína, constituindo uma lacuna farmacológica que veio a ser preenchida pela introdução da bupivacaína, um anestésico mais lipofílico e potente. Infelizmente, foi constatado que a bupivacaína tinha maior propensão a exercer efeitos significativos sobre a condução e função cardíacas, que, algumas vezes, provaram ser letais. O reconhecimento desse potencial de cardiotoxicidade levou a mudanças na prática anestésica, e a toxicidade significativa passou a ser rara o suficiente para que a bupivacaína continuasse sendo um anestésico bastante usado para quase toda técnica regional na prática clínica moderna. Entretanto, a cardiotoxicidade inerente levaria ao desenvolvimento de um trabalho que resultou na introdução de dois fármacos recentes ao arsenal anestésico, a levobupivacaína e a ropivacaína. A primeira é o enantiômero *S*(–) da bupivacaína, que possui menos afinidade com os canais de sódio cardíaco do que a sua contraparte R(+). A ropivacaína, outro enantiômero *S*(–), compartilha essa afinidade reduzida com os canais de sódio cardíacos, porém é um pouco menos potente do que a bupivacaína ou a levobupivacaína.

com ou sem carga, isto é, quanto menor a pK_a, maior a porcentagem de espécie sem carga em determinado pH. Como a pK_a da maioria dos anestésicos locais encontra-se na faixa de 7,5 a 9,0, a forma catiônica com carga constitui a maior porcentagem presente em pH fisiológico. Uma exceção notável é a benzocaína, cuja pK_a é de cerca de 3,5, de modo que o fármaco só existe como base não ionizada em condições fisiológicas normais.

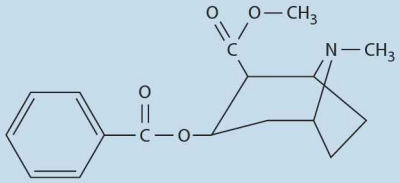
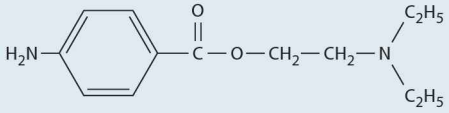
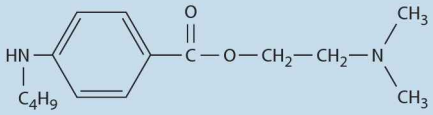
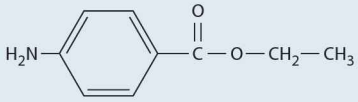
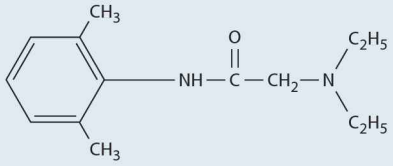
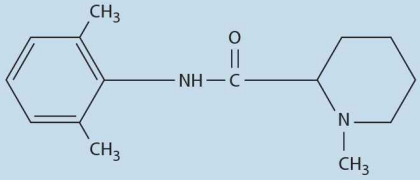
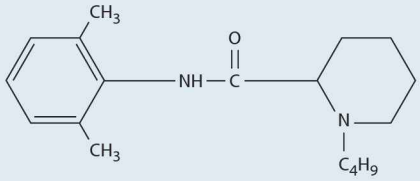
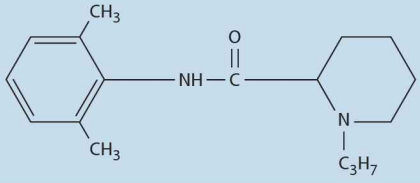
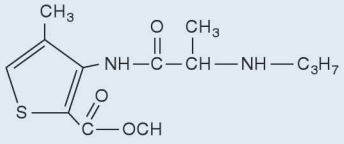
Tal questão de ionização tem suma importância, visto que a forma catiônica é a mais ativa no receptor. Entretanto, a história é um pouco mais complexa, pois o sítio receptor dos anestésicos locais situa-se no vestíbulo interno do canal de sódio, e a forma do anestésico com carga penetra pouco nas membranas biológicas. Por conseguinte, a forma sem carga é importante para a penetração na célula. Após penetração no citoplasma, a obtenção de equilíbrio leva à formação e ligação do cátion com carga no canal de sódio, com consequente produção de um efeito clínico. O fármaco também pode alcançar o receptor lateralmente, por meio da denominada via hidrofóbica (Figura 26-1). Como consequência clínica, os anestésicos locais são menos efetivos quando injetados em tecidos infectados, visto que o baixo pH extracelular favorece a forma com carga, com menor disponibilidade da base neutra para difusão por meio da membrana. Por outro lado, a adição de bicarbonato a um anestésico local — uma estratégia algumas vezes empregada na prática clínica — elevará a concentração efetiva da forma não ionizada e, portanto, encurtar o tempo de início de um bloqueio regional.

Farmacocinética

Quando anestésicos locais são usados para anestesia neuroaxial local, periférica e central — suas aplicações clínicas mais comuns —, a absorção sistêmica, a distribuição e a eliminação servem apenas para diminuir ou interromper seus efeitos. Por conseguinte, a farmacocinética clássica desempenha um menor papel do que a terapia sistêmica; contudo, continua sendo importante para a duração do anestésico, e essencial e crítica para o desenvolvimento potencial de reações adversas, especificamente toxicidade ao coração e ao SNC.

Algumas propriedades farmacocinéticas dos anestésicos locais amídicos usados estão resumidas na Tabela 26-2. A farmacocinética dos anestésicos locais à base de éster não foi

TABELA 26-1 Estrutura e propriedades de alguns anestésicos locais do grupo éster e do grupo amida[1]

	Estrutura	Potência (procaína = 1)	Duração
Ésteres			
Cocaína		2	Média
Procaína		1	Curta
Tetracaína		16	Longa
Benzocaína		Uso apenas na superfície	
Amidas			
Lidocaína		4	Média
Mepivacaína		2	Média
Bupivacaína, Levobupivacaína		16	Longa
Ropivacaína		16	Longa
Articaína		nf[2]	Média

[1] Dispõe-se de outros tipos químicos, inclusive ésteres (pramoxina), cetonas (diclonina) e derivados da fenitidina (fenacaína).

[2] Dados não encontrados.

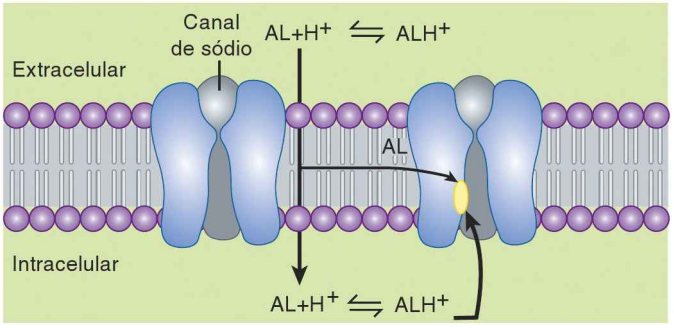


FIGURA 26-1 Diagrama esquemático mostrando as vias de anestésicos locais (AL) para sítios receptores (LA). O anestésico extracelular está em equilíbrio entre formas com e sem carga. O cátion sem carga penetra pouco nas membranas lipídicas; por conseguinte, o acesso intracelular é obtido pela passagem da forma sem carga. O reequilíbrio intracelular resulta na formação da espécie sem carga mais ativa, que se liga ao receptor no vestíbulo interno do canal de sódio. O anestésico também pode ter acesso mais rápido por difusão lateral dentro da membrana (via hidrofóbica).

muito estudada, em virtude de sua rápida degradação do plasma (meia-vida de eliminação inferior a 1 minuto).

A. Absorção

A absorção sistêmica de um anestésico local injetado a partir de seu local de administração é determinada por diversos fatores, inclusive dose, local de injeção, ligação do fármaco aos tecidos, fluxo sanguíneo tecidual local, uso de um vasoconstritor (p. ex., epinefrina (adrenalina)) e propriedades fisicoquímicas do próprio fármaco. Os anestésicos mais lipossolúveis geralmente são mais potentes, apresentam duração de ação mais longa e levam mais tempo para produzir seus efeitos clínicos. A sua extensa ligação às proteínas também serve para aumentar sua duração.

A aplicação de um anestésico local a uma área altamente vascularizada, como a mucosa da traqueia ou o tecido que circunda os nervos intercostais, resulta em absorção mais rápida e, portanto, em níveis sanguíneos mais elevados do que se o anestésico local fosse injetado em um tecido de pouca perfusão, como a gordura subcutânea. Quando usados para bloqueio importante de condução, os níveis séricos máximos irão variar em função do local específico de injeção, estando os bloqueios intercostais entre os mais elevados, e o isquiático e femoral entre os mais baixos (Figura 26-2). Quando se utilizam vasoconstritores com anestésicos locais, a consequente redução do fluxo sanguíneo serve para reduzir a taxa de redução sistêmica e, portanto, diminuir os níveis séricos máximos. Esse efeito é, em geral, mais evidente com os anestésicos locais de ação mais curta, menos potentes e menos lipossolúveis.

B. Distribuição

1. Localizada — Como os anestésicos locais são, em geral, injetados diretamente no local do órgão-alvo, a sua distribuição nesse compartimento desempenha um papel essencial na obtenção do efeito clínico. Por exemplo, os anestésicos administrados no espaço subaracnóideo serão diluídos com o líquido cerebrospinal (LCS), e o padrão de distribuição irá depender de numerosos fatores, entre os quais os mais críticos são a densidade específica em relação à do LCS e a posição do paciente. As soluções são denominadas hiperbáricas, isobáricas e hipobáricas, e irão descer, permanecer relativamente estáticas ou ascender, respectivamente, dentro do espaço subaracnóideo, devido à gravidade quando o paciente está sentado. Em uma revisão e análise da literatura pertinente, foram encontrados 25 fatores apontados como determinantes da disseminação do anestésico local no LCS, que podem ser classificados como características da solução anestésica, constituintes do LCS, características do paciente e técnicas de injeção. Considerações um tanto semelhantes aplicam-se aos bloqueios epidural e periférico.

2. Sistêmica — Os níveis sanguíneos máximos alcançados durante a anestesia por condução maior serão minimamente afetados pela concentração do anestésico ou velocidade de injeção. A distribuição desses agentes pode ser bem representada por um modelo de dois compartimentos. A fase α inicial reflete uma rápida distribuição no sangue e órgãos ricamente difundidos (p. ex., cérebro, fígado, coração, rins), caracterizada por um declínio exponencial acentuado na sua concentração. Essa fase é seguida de uma fase β de declínio mais lento, refletindo a distribuição do fármaco em tecidos de menor perfusão (p. ex., músculo, intestino), assumindo uma taxa de declínio quase linear. A toxicidade potencial dos anestésicos locais é afetada pelo efeito protetor proporcionado pela captação nos pulmões, que serve para atenuar a concentração arterial, embora a duração e a magnitude desse efeito não tenham sido adequadamente caracterizadas.

C. Metabolismo e excreção

Os anestésicos locais do tipo amida são convertidos em metabólitos mais hidrossolúveis no fígado (tipo amida) ou no plasma (tipo éster), excretados na urina. Como os anestésicos locais

TABELA 26-2 Propriedades farmacocinéticas de vários anestésicos locais do grupo amida

Agente	Meia-vida de distribuição (min)	Meia-vida de eliminação (h)	V_{dss} (L)	CL (L/min)
Bupivacaína	28	3,5	72	0,47
Lidocaína	10	1,6	91	0,95
Mepivacaína	7	1,9	84	0,78
Prilocaína	5	1,5	261	2,84
Ropivacaína	23	4,2	47	0,44

CL, depuração; V_{dss}, volume de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico.

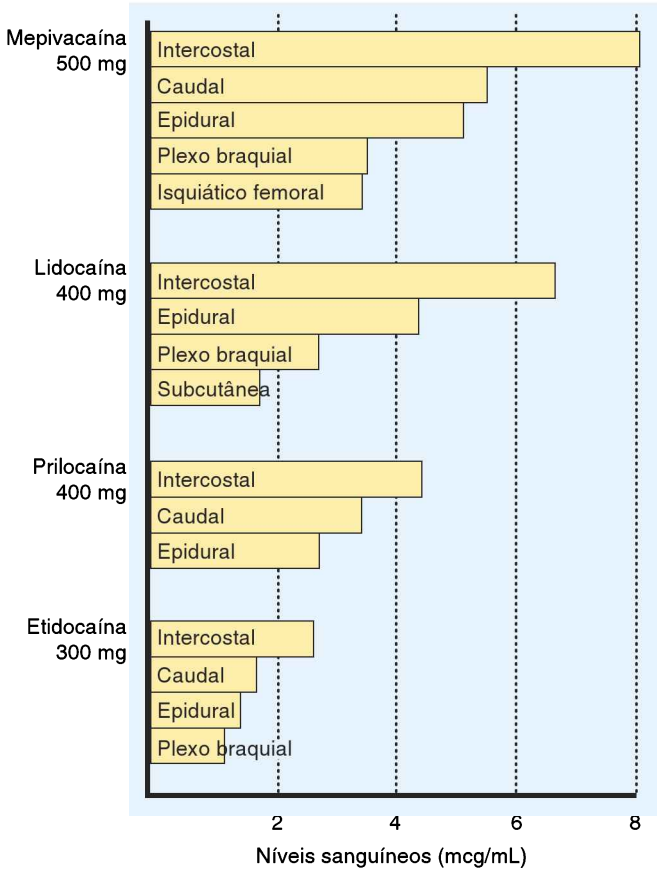


FIGURA 26-2 Níveis sanguíneos máximos comparativos de vários agentes anestésicos locais após administração em vários locais anatômicos. (Modificada, com autorização, de Covino BD, Vassals HG: *Local Anestthetics: Mechanism of Action in Clinical Use*. Grune & Stratton, 1976.)

em sua forma inalterada sofrem rápida difusão pelas membranas lipídicas, ocorre pouca ou nenhuma excreção urinária da forma neutra. A acidificação da urina promove a ionização da base amina terciária à forma com carga mais hidrossolúvel, resultando em eliminação mais rápida. Os anestésicos locais do tipo éster são hidrolisados muito rapidamente no sangue pela butirilcolinesterase circulante em metabólitos inativos. Por exemplo, as meias-vidas da procaína e da cloroprocaína no plasma são de menos de um minuto. Entretanto, pode ocorrer acúmulo de concentrações excessivas em pacientes com hidrólise plasmática reduzida ou ausente em consequência da presença de colinesterase plasmática atípica.

Os anestésicos locais do tipo amida sofrem uma complexa biotransformação no fígado, que inclui hidroxilação e *N*-desalquilação por isozimas microssômicas hepáticas do citocromo P450. Existe uma considerável variação na taxa de metabolismo hepático de cada composto de tipo amida, com a seguinte ordem: prilocaína (mais rápida) > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína ≈ bupivacaína e levobupivacaína (mais lenta). Em consequência, a toxicidade dos anestésicos locais do tipo amida tem mais tendência a ocorrer em pacientes portadores de doença hepática. Por exemplo, a meia-vida de eliminação medida da lidocaína pode aumentar de 1,6 hora em indivíduos normais (meia-vida, Tabela 26-2) para mais de 6 horas em pacientes com doença hepática grave. Muitos outros fármacos usados em anestesia são metabolizados pelas mesmas isozimas P450, e a administração concomitante desses fármacos competitivos pode retardar o metabolismo hepático dos anestésicos locais. Deve-se antecipar também uma redução da eliminação hepática dos anestésicos locais em pacientes com diminuição do fluxo sanguíneo hepático. Por exemplo, a liberação hepática da lidocaína em pacientes que usaram anestésicos voláteis (que reduzem o fluxo sanguíneo hepático) é mais lenta do que em pacientes que passaram por técnicas anestésicas intravenosas. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pode ocorrer também metabolismo tardio, devido à redução do fluxo sanguíneo hepático.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

***1. Potencial de membrana* —** O principal mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem (Figura 26-1). A membrana excitável dos axônios nervosos, à semelhança da membrana do músculo cardíaco (ver Capítulo 14) e dos corpos celulares neuronais (ver Capítulo 21), mantém um potencial transmembrana em repouso de 90 a 60 mV. Durante a excitação, ocorre abertura dos canais de sódio, e uma rápida corrente de sódio internamente dirigida despolariza com rapidez a membrana para o potencial de equilíbrio do sódio (+40 mV). Em consequência desse processo de despolarização, ocorre fechamento dos canais de sódio (inativação), enquanto os canais de potássio se abrem. O fluxo de potássio para fora repolariza a membrana para o potencial de equilíbrio do potássio (cerca de −95 mV); a repolarização faz os canais de sódio retornarem ao estado de repouso, com um tempo de recuperação característico que determina o período refratário. Os gradientes iônicos transmembrana são mantidos pela bomba de sódio. Esses fluxos iônicos assemelham-se aos do músculo cardíaco, embora sejam mais simples, e os anestésicos locais apresentam efeitos semelhantes em ambos os tecidos.

***2. Isoformas dos canais de sódio* —** Cada canal de sódio consiste em uma única subunidade α contendo um poro central condutor de íons, associado a subunidades β acessórias. A subunidade α formadora do poro é, na verdade, suficiente para expressão funcional, porém a cinética e a dependência de voltagem da comporta do canal são modificadas pela subunidade β. Vários canais de sódio diferentes foram caracterizados por registro eletrofisiológico, depois isolados e clonados, enquanto a análise mutacional possibilitou a identificação dos componentes essenciais do sítio de ligação dos anestésicos locais. Dessa maneira, nove membros de uma família de canais de sódio de mamíferos foram caracterizados e classificados com $Na_v1.1$–$Na_v1.9$, em que o símbolo químico representa o íon principal, o subscrito denota o regulador fisiológico (a voltagem, nesse caso), o número inicial indica o gene, e o número após o período, a isoforma particular.

***3. Bloqueio dos canais* —** Certas toxinas biológicas, como a batracotoxina, a aconitina, a veratridina e alguns venenos de escorpião, ligam-se a receptores no interior do canal, impedindo a sua inativação. Essa ação resulta em influxo prolongado de sódio através do canal e em despolarização do potencial em repouso. As toxinas marinhas, a tetrodotoxina (TTX) e a

saxitoxina, apresentam efeitos clínicos similares, em grande parte, aos dos anestésicos locais (i.e., bloqueio de condução sem alterações do potencial de repouso). Todavia, diferentemente dos anestésicos locais, seu sítio de ligação localiza-se próximo à superfície extracelular. A sensibilidade desses canais à TTX varia, e a subclassificação com base nessa sensibilidade farmacológica tem importantes implicações fisiológicas e terapêuticas. Seis dos já citados canais são sensíveis a concentrações nanomolares dessa biotoxina (TTX-S), enquanto três deles são resistentes (TTX-R). Entre estes últimos, o $Na_v1.8$ e o $Na_v1.9$ parecem exclusivamente expressos em nociceptores dos gânglios da raiz dorsal, o que aumenta a possibilidade de desenvolver alvos para essas subpopulações neuronais específicas. Essa terapia analgésica aperfeiçoada tem o potencial teórico de proporcionar analgesia efetiva, enquanto limita os efeitos adversos significativos produzidos por bloqueadores inespecíficos dos canais de sódio.

Quando são aplicadas concentrações progressivamente crescentes de determinado anestésico local a uma fibra nervosa, o limiar de excitação aumenta, a condução de impulsos torna-se mais lenta, a taxa de elevação do potencial de ação declina, a amplitude do potencial de ação diminui, e, por fim, a capacidade de geração de um potencial de ação é totalmente abolida. Esses efeitos progressivos resultam da ligação do anestésico local a um número cada vez maior de canais de sódio. Se a corrente de sódio for bloqueada ao longo de uma extensão crítica do nervo, a propagação através da área bloqueada não é mais possível. Nos nervos mielinizados, a extensão crítica parece ser de 2 a 3 nodos de Ranvier. Na dose mínima necessária para bloquear a propagação, o potencial de repouso não é significativamente alterado.

O bloqueio dos canais de sódio pela maioria dos anestésicos locais depende tanto da voltagem quanto do tempo. Os canais no estado de repouso, que predominam em potenciais de membranas mais negativos, exibem afinidade muito menor com os anestésicos locais do que nos canais ativados (no estado aberto) e inativados, que predominam em potenciais de membrana mais positivos (ver Figura 14-10). Por conseguinte, o efeito de determinada concentração do fármaco é mais acentuado nos axônios de disparo rápido do que nas fibras em repouso (Figura 26-3). Entre potenciais de ação sucessivos, parte dos canais de sódio recupera-se do bloqueio dos anestésicos locais (ver Figura 14-10). A recuperação de um bloqueio induzido por fármaco é 10 a 1.000 vezes mais lenta do que a recuperação dos canais de sua inativação normal (conforme mostrado na Figura 14-4 para a membrana cardíaca). Em consequência, o período refratário aumenta, e o nervo conduz menos potenciais de ação.

A elevação do cálcio extracelular antagoniza, em parte, a ação dos anestésicos locais, em virtude do aumento induzido pelo cálcio no potencial de superfície da membrana (que favorece o estado em repouso de baixa afinidade). Ademais, o aumento do potássio extracelular despolariza o potencial de membrana e favorece o estado inativado, intensificando o efeito dos anestésicos locais.

4. Outros efeitos — Os anestésicos locais atualmente usados ligam-se aos canais de sódio com baixa afinidade e pouca especificidade, e existem vários outros locais para os quais a sua afinidade é quase igual àquela para a ligação ao canal de sódio. Por conseguinte, na presença de concentrações clinicamente relevantes, os anestésicos locais apresentam atividade potencial em inúmeros outros canais (p. ex., de potássio e de cálcio), enzimas (p. ex., adenilciclase, carnitina-acilcarnitina-translocase) e receptores (p. ex., *N*-metil-D-aspartato [NMDA], acoplados à proteína G, $5\text{-}HT_3$, de neurocinina-1 [receptor de substância P]). O papel desempenhado por esses efeitos auxiliares na produção de anestesia local parece importante, porém não está bem elucidado. Além disso, as interações com esses outros locais provavelmente constituem a base para inúmeras diferenças observadas entre os anestésicos locais no que diz respeito aos efeitos anestésicos (p. ex., bloqueio diferencial) e toxicidades que não acompanham a potência anestésica, de modo que não são adequadamente explicadas apenas pelo bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem.

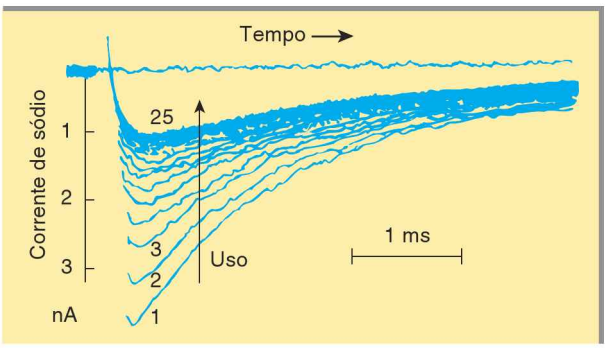


FIGURA 26-3 Efeito da atividade repetitiva sobre o bloqueio da corrente de sódio produzido por um anestésico local em um axônio mielinizado. Foi aplicada uma série de 25 pulsos, e as correntes de sódio resultantes (deflexões para baixo) estão superpostas. A corrente produzida pelos pulsos diminuiu rapidamente do primeiro até o 25º pulso. Um longo período de repouso após a sequência resultou em liberação do bloqueio, porém este pode ser reiniciado por uma sequência subsequente. nA, nanoamperes. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Courtney KR: Mechanism of frequency-dependent inibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA. J Pharmacol Exp Ther 1975;195:225.)

As ações dos anestésicos locais circulantes nesses diversos locais exercem muitos efeitos, alguns dos quais vão além do controle da dor e são também potencialmente benéficos. Por exemplo, há evidências de que a atenuação da resposta ao estresse e a melhora dos resultados perioperatórios que podem ocorrer com anestesia epidural provêm, em parte, de uma ação do anestésico além do bloqueio dos canais de sódio. Os anestésicos circulantes também exibem efeitos antitrombóticos que têm impacto sobre a coagulação, sobre a agregação placentária e sobre a microcirculação, bem como sobre a modulação da inflamação.

B. Características de estrutura-atividade dos anestésicos locais

Os anestésicos locais menores e mais lipofílicos apresentam uma taxa de interação mais rápida com o receptor do canal de sódio. Conforme assinalado anteriormente, a potência também exibe uma correlação positiva com a lipossolubilidade. A lidocaína, a procaína e a mepivacaína são mais hidrossolúveis do que a tetracaína, a bupivacaína e a ropivacaína. Estes últimos agentes são mais potentes e apresentam maior tempo de ação anestésica local. Esses anestésicos locais de ação longa também se ligam mais às proteínas e podem ser deslocados desses sítios de ligação por outros fármacos que se conectam a elas. No caso de agentes

opticamente ativos (p. ex., bupivacaína), o isômero *R*(+) é um pouco mais potente do que o isômero *S*(−) (levobupivacaína).

C. Fatores neuronais que afetam o bloqueio

***1. Bloqueio diferencial* —** Como os anestésicos locais são capazes de bloquear todos os nervos, suas ações não se limitam à perda desejada de sensação dos locais dos estímulos nocivos (dolorosos). Com o uso de técnicas neuroaxiais centrais (espinal ou epidural), a paralisia motora pode comprometer a atividade respiratória, e o bloqueio nervoso autônomo, promover o desenvolvimento de hipotensão. Além disso, deseja-se a paralisia motora durante uma cirurgia, mas ela talvez represente uma desvantagem em outras situações. Por exemplo, a fraqueza motora que ocorre em consequência de anestesia epidural durante o trabalho de parto obstétrico pode limitar a capacidade da paciente de fazer força para baixo durante o parto. De forma semelhante, quando usados para analgesia pós-operatória, a fraqueza pode comprometer a capacidade de deambular sem ajuda e representa um risco de quedas, enquanto o bloqueio autônomo residual pode interferir na função da bexiga, com consequente retenção urinária e necessidade de cateterização. Essas questões são particularmente problemáticas no caso da cirurgia ambulatorial, que representa uma porcentagem cada vez maior de intervenções cirúrgicas.

***2. Suscetibilidade intrínseca das fibras nervosas* —** As fibras nervosas diferem de modo significativo na sua suscetibilidade ao bloqueio dos anestésicos locais. Tradicionalmente, acreditava-se, e ainda se afirma com frequência, que os anestésicos locais bloqueiam preferencialmente as fibras de menor diâmetro em primeiro lugar, devido à distância mais curta ao longo da qual um impulso elétrico pode propagar-se passivamente nessas fibras. Entretanto, uma proporção variável de fibras grandes é bloqueada antes do desaparecimento do componente do potencial de ação composto nas fibras pequenas. De modo mais notável, os nervos mielinizados tendem a ser bloqueados antes dos nervos não mielinizados do mesmo diâmetro. Por exemplo, as fibras B pré-ganglionares são bloqueadas antes das fibras C não mielinizadas de menor tamanho envolvidas na transmissão da dor (Tabela 26-3).

Outro fator importante subjacente ao bloqueio preferencial decorre do mecanismo de ação dos anestésicos locais dependente do estado e do uso. O bloqueio por esses fármacos é mais pronunciado em frequências mais altas de despolarização. As fibras sensoriais (de dor) apresentam uma alta frequência de descarga e uma duração do potencial de ação relativamente longa. As fibras motoras apresentam descargas em uma frequência mais lenta e têm potenciais de ação de duração mais curta. Como as fibras do tipo delta A e C participam na transmissão da dor de alta frequência, essa característica pode favorecer o seu bloqueio mais cedo, na presença de concentrações mais baixas de anestésicos locais. O impacto potencial desses efeitos exige uma interpretação cautelosa dos experimentos não fisiológicos na avaliação da suscetibilidade intrínseca dos nervos ao bloqueio de condução pelos anestésicos locais.

***3. Disposição anatômica* —** Além do efeito da vulnerabilidade intrínseca ao bloqueio dos anestésicos locais, a organização anatômica do feixe de nervo periférico pode ter impacto no início e na suscetibilidade de seus componentes. Como se pode prever com base na necessidade de as fibras sensoriais proximais serem as últimas a se juntarem no tronco nervoso, a porção interna irá conter fibras sensoriais que inervam as partes mais distais. Por conseguinte, um anestésico aplicado fora do feixe nervoso irá alcançar e anestesiar em primeiro lugar as fibras proximais localizadas na porção externa do feixe, e o bloqueio sensorial irá ocorrer de modo sequencial, da porção proximal para a distal.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais podem produzir analgesia altamente efetiva em regiões bem definidas do corpo. As vias habituais de administração incluem aplicação tópica [p. ex., mucosa nasal, margens de feridas (local de incisão)], injeção nas proximidades de terminações nervosas periféricas (infiltração perineural) e grandes troncos nervosos (bloqueios), e injeção nos espaços epidural ou subaracnóideo circundando a medula espinal (Figura 26-4).

Características clínicas do bloqueio

Na prática clínica, observa-se geralmente uma evolução ordenada dos componentes do bloqueio, começando com a transmissão simpática e progredindo para a temperatura, a dor, o

TABELA 26-3 Tamanho relativo e suscetibilidade de diferentes tipos de fibras nervosas aos anestésicos locais

Tipo de fibra	função	Diâmetro (μm)	Mielinização	Velocidade de condução (m/s)	Sensibilidade ao bloqueio
Tipo A					
Alfa	Propriocepção, motora	12-20	Intensa	70-120	+
Beta	Tato, pressão	5-12	Intensa	30-70	++
Gama	Fusos musculares	3-6	Intensa	15-30	++
Delta	Dor, temperatura	2-5	Intensa	5-25	+++
Tipo B	Autônoma pré-ganglionar	< 3	Leve	3-15	++++
Tipo C					
Raiz dorsal	Dor	0,4-1,2	Nenhuma	0,5-2,3	++++
Simpática	Pós-ganglionar	0,3-1,3	Nenhuma	0,7-2,3	++++

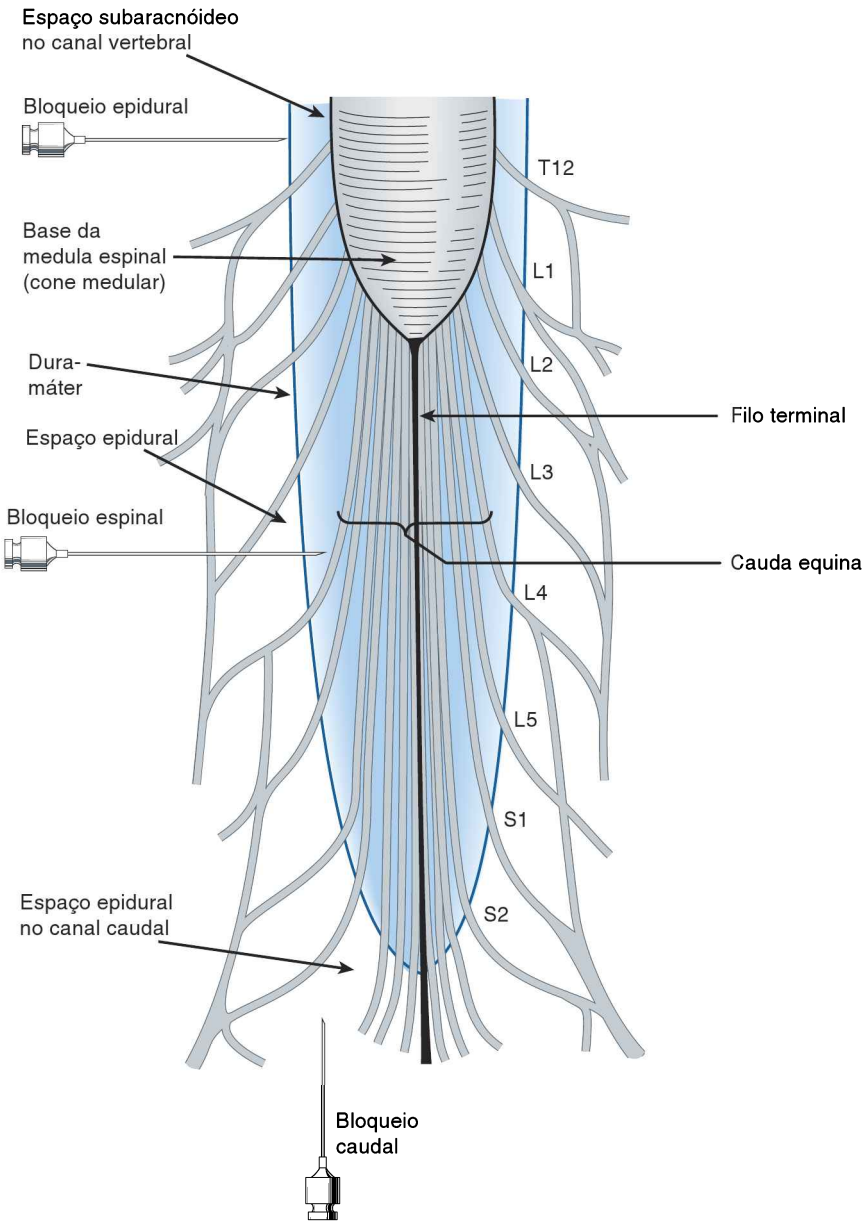


FIGURA 26-4 Diagrama esquemático dos locais típicos de injeção de anestésicos locais no canal vertebral e ao seu redor. No caso de injeção extradural de anestésicos locais, o processo é designado como bloqueio epidural. O bloqueio caudal consiste em um tipo específico de bloqueio epidural, em que uma agulha é introduzida no canal caudal pelo hiato sacral. As injeções ao redor de nervos periféricos são conhecidas como bloqueios perineurais (p. ex., bloqueio paravertebral). Por fim, a injeção no líquido cerebroespinal no espaço subaracnóideo (intratecal) é conhecida como bloqueio espinal.

toque leve e, por fim, o bloqueio motor. Isso é mais facilmente percebido durante o início da anestesia espinal, em que se detecta uma discrepância espacial nas modalidades, com os componentes mais vulneráveis exibindo maior dispersão dermatomal (cefálica). Por conseguinte, a perda da sensação de frio (com frequência avaliada por uma esponja embebida em álcool) estará aproximadamente dois segmentos acima do nível analgésico de uma alfinetada, que, por sua vez, estará cerca de dois segmentos rostrais da perda da sensação de toque leve. Entretanto, devido às considerações anatômicas feitas anteriormente em relação aos troncos nervosos periféricos, o início dos bloqueios periféricos varia mais, e a fraqueza motora proximal pode preceder o início da perda sensorial mais distal. Além disso, a solução do anestésico geralmente não se deposita de modo uniforme ao redor de um feixe nervoso, e a dispersão longitudinal e a penetração radial no tronco nervoso estão longe de serem uniformes.

No que diz respeito ao bloqueio diferencial, convém assinalar que a anestesia cirúrgica "bem-sucedida" pode exigir a perda do tato, e não apenas a eliminação da dor, visto que alguns pacientes irão perceber até mesmo a sensação de toque como angustiante durante a cirurgia, temendo com frequência que o procedimento se torne doloroso. Além disso, embora existam diferenças nas modalidades, não é possível, com as técnicas convencionais, produzir anestesia cirúrgica sem alguma perda da função motora.

A. Efeito da adição de vasoconstritores

Vários benefícios podem ser obtidos com a adição de um vasoconstritor a um anestésico local. Em primeiro lugar, ocorre aumento localizado da captação neuronal, devido às concentrações teciduais locais mais altas e sustentadas, que podem corresponder, clinicamente, a um bloqueio de maior duração. Isso possibilita uma anestesia adequada para procedimentos mais prolongados, maior duração do controle pós-operatório da dor e menor necessidade total de anestésico. Em segundo lugar, os níveis sanguíneos máximos estarão reduzidos, visto que a absorção relaciona-se de modo mais estreito com o metabolismo e com a eliminação, e ocorre uma redução no risco de efeitos tóxicos sistêmicos. Além disso, quando incorporada a um anestésico espinal, a epinefrina pode não apenas contribuir para o prolongamento do efeito do anestésico local em virtude de suas propriedades vasoconstritoras, mas também exercer um efeito analgésico direto, mediado por receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos dentro da medula espinal. O reconhecimento desse potencial levou ao uso clínico da clonidina, um α_2-agonista, como adjuvante de anestésicos locais para anestesia espinal.

A inclusão de epinefrina pode ter efeitos colaterais. A adição de epinefrina a soluções anestésicas potencializa a neurotoxicidade dos anestésicos locais aplicados para bloqueio nervoso periférico ou anestesia espinal. Além disso, evita-se, em geral, o uso de um agente vasoconstritor em uma área que carece de fluxo colateral adequado (p. ex., bloqueio digital), embora alguns tenham questionado a validade de tal proibição.

B. Uso intencional de anestésicos locais por via sistêmica

Embora o principal uso de anestésicos locais tenha por objetivo produzir anestesia em uma área restrita, esses agentes são algumas vezes administrados deliberadamente por via sistêmica para obtenção de efeitos supressores no processamento da dor. Além das reduções documentadas na necessidade de anestésico e na dor pós-operatória, a administração sistêmica de anestésicos locais tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento da dor crônica, e esse efeito pode permanecer por mais tempo além da duração da exposição ao anestésico. Acredita-se que o controle da dor obtido pela administração sistêmica de anestésicos locais se deve, pelo menos em parte, à supressão da descarga ectópica anormal, um efeito observado em concentrações de anestésico local de uma ordem de magnitude abaixo daquela necessária ao bloqueio da propagação dos potenciais de ação nos nervos normais. Em consequência, esses efeitos podem ser obtidos sem os efeitos colaterais que ocorreriam devido à falha da condução nervosa normal. O escalonamento da dose de anestésico parece exercer as seguintes ações sistêmicas: (1) baixas concentrações suprimem preferencialmente a geração de impulsos ectópicos em nervos periféricos com lesão crônica; (2) concentrações moderadas suprimem a sensibilização central, o que explicaria o benefício terapêutico que pode se estender além da exposição ao anestésico; (3) concentrações mais altas produzem efeitos analgésicos gerais, podendo culminar em grave toxicidade.

Toxicidade

A toxicidade dos anestésicos locais provém de dois processos distintos: (1) efeitos sistêmicos após injeção intravascular inadvertida ou absorção do anestésico local de seu local de administração; (2) neurotoxicidade em consequência dos efeitos locais produzidos pelo contato direto com elementos neurais.

A. Toxicidade sistêmica

A dose de anestésico local usada para anestesia epidural ou bloqueio periférico de grande volume é suficiente para provocar toxicidade clínica significativa e até mesmo morte. A fim de se minimizar esse risco, foram promulgadas doses máximas recomendadas de cada fármaco para aplicação geral. O conceito subjacente a essa conduta é o de que a absorção a partir do local de injeção deve corresponder apropriadamente ao metabolismo, impedindo, dessa maneira, a ocorrência de níveis séricos tóxicos. Entretanto, essas recomendações não consideram as características do paciente ou fatores de risco concomitantes, nem levam em conta o bloqueio nervoso periférico específico efetuado, que possui um impacto significativo na velocidade de captação sistêmica (Figura 26-2). O aspecto mais importante ainda, entretanto, é o fato de que essas recomendações não proporcionam uma proteção contra a toxicidade induzida por injeção intravascular inadvertida (às vezes em uma artéria, porém geralmente em uma veia).

1. Toxicidade para o SNC — Todos os anestésicos locais têm a capacidade de provocar sedação, tontura, distúrbios visuais e auditivos e inquietação quando a sua absorção rápida ou a administração intravascular inadvertida resultam em concentrações plasmáticas elevadas. A dormência perioral e lingual e um gosto metálico constituem sintomas precoces de toxicidade dos anestésicos locais. Em concentrações mais altas, ocorrem nistagmo e contrações musculares espasmódicas, seguidos de convulsões tônico-clônicas. Aparentemente, os anestésicos locais provocam depressão das vias inibitórias corticais, possibilitando, assim, uma atividade das vias neuronais excitatórias sem qualquer oposição. A esse estágio de transição de excitação não equilibrada (i.e., atividade convulsiva) segue-se o de depressão generalizada do SNC. Todavia, esse padrão clássico de evolução da toxicidade foi caracterizado, em grande parte, em estudos de voluntários humanos (que, por razões éticas, foram limitados a baixas doses) e por administração graduada em modelos animais. A observação de desvios dessa progressão clássica é comum na toxicidade clínica e influenciada por inúmeros fatores, inclusive vulnerabilidade do paciente, anestésico específico administrado, fármacos concomitantes e velocidade de elevação dos níveis séricos do fármaco. Uma revisão recente da literatura de casos clínicos relatados de cardiotoxicidade dos anestésicos locais verificou a ocorrência de sinais prodrômicos de toxicidade do SNC em apenas 18% dos casos.

Quando há necessidade de grandes doses de anestésico local (p. ex., para grande bloqueio nervoso periférico ou infiltração local para cirurgia plástica de grande porte), a pré-medicação com um benzodiazepínico por via parenteral (p. ex., diazepam ou midazolam) proporciona alguma profilaxia contra a toxicidade do SNC induzida pelo anestésico local. Entretanto, essa pré-medicação tem pouco ou nenhum efeito sobre a toxicidade cardiovascular, retardando potencialmente a identificação de uma superdosagem fatal. É interessante assinalar que a administração de infusão de propofol ou anestesia geral foi responsável por 5 dos 10 casos que apresentaram toxicidade cardiovascular isolada na revisão da literatura mencionada de casos clínicos relatados.

Caso ocorram convulsões, é de suma importância evitar o desenvolvimento de hipoxemia e acidose, que potencializam a toxicidade anestésica. A intubação traqueal rápida facilita a ventilação adequada e a oxigenação, e é essencial evitar a aspiração pulmonar do conteúdo gástrico em pacientes de alto risco.

O efeito da hiperventilação é complexo, e o seu papel na reanimação após superdosagem de anestésico é um tanto controverso, porém é provável que ofereça um benefício distinto quando usada para contrabalançar a acidose metabólica. As convulsões causadas por anestésicos locais devem ser rapidamente controladas, a fim de se evitar qualquer dano ao paciente e exacerbação da acidose. A American Society of Regional Anesthesia recomenda o uso de benzodiazepínicos como fármacos de primeira linha (p. ex., midazolam, 0,03 a 0,06 mg/kg), em virtude de sua estabilidade hemodinâmica; entretanto, a administração de pequenas doses de propofol (p. ex., 0,25 a 0,5 mg/kg) foi considerada uma alternativa aceitável, visto que esse fármaco com frequência está disponível de forma mais imediata no contexto da administração de anestésicos locais. A atividade motora da convulsão pode ser efetivamente interrompida pela administração de um bloqueador neuromuscular, embora essa medida não diminua as manifestações do SNC, e os esforços envidados devem incluir uma terapia direcionada à atividade convulsiva subjacente.

2. Cardiotoxicidade — As complicações mais temidas associadas à administração de anestésicos resultam dos profundos efeitos que esses agentes podem exercer sobre a condução e sobre a função cardíacas. Em 1979, um editorial de Albright forneceu uma revisão das circunstâncias de seis mortes associadas ao uso de bupivacaína e etidocaína. Esse artigo inspirador sugeriu que os anestésicos lipofílicos e potentes relativamente novos exibiam maior cardiotoxicidade potencial, e que talvez ocorresse parada cardíaca concomitante ou imediatamente após as convulsões e — o mais importante — na ausência de hipoxia ou de acidose. Embora essa proposição tenha sido muito criticada, a experiência clínica subsequente reforçou a preocupação de Albright — no decorrer de 4 anos, a Food and Drug Administration (FDA) recebera relatos de 12 casos de parada cardíaca associados ao uso de bupivacaína a 0,75% para anestesia epidural em obstetrícia. A maior cardiotoxicidade desses anestésicos foi comprovada a partir de estudos realizados em animais, demonstrando que doses de bupivacaína e etidocaína de apenas dois terços das que provocam convulsões eram capazes de induzir arritmias, enquanto a margem entre toxicidade do SNC e cardiotoxicidade foi de menos da metade daquela para a lidocaína. Em resposta a isso, a FDA proibiu o uso da bupivacaína a 0,75% em obstetrícia. Além disso, a incorporação de uma dose de teste passou a constituir um padrão de prática anestésica, juntamente com a prática de administração fracionada de anestésico local.

Embora a redução na concentração anestésica da bupivacaína e mudanças na prática anestésica tenham contribuído sobremaneira para reduzir o risco de cardiotoxicidade, as diferenças identificadas na toxicidade dos estereoisômeros da bupivacaína criaram a oportunidade de desenvolvimento de anestésicos potencialmente mais seguros (ver Capítulo 1). As pesquisas demonstraram que os enantiômeros da mistura racêmica de bupivacaína não eram equivalentes em termos de cardiotoxicidade, apresentando o enantiômero *S*(–) melhor vantagem terapêutica, o que levou à comercialização subsequente da levobupivacaína. A ela se seguiu, pouco tempo depois, a ropivacaína, um anestésico ligeiramente menos potente do que a bupivacaína. Entretanto, convém assinalar que a redução da toxicidade proporcionada por esses compostos é apenas modesta, e que o risco de cardiotoxicidade significativa continua sendo uma preocupação muito real quando se administram esses anestésicos para bloqueios de grande volume.

3. Reversão da toxicidade da bupivacaína — Recentemente, uma série de eventos clínicos, observações casuais, experimentação sistêmica e decisões clínicas racionais identificaram uma terapia simples, prática e aparentemente efetiva para a cardiotoxicidade resistente da bupivacaína utilizando a infusão intravenosa de lipídeo. Essa terapia parece ter aplicações que se estendem além da cardiotoxicidade da bupivacaína, incluindo a toxicidade cardíaca ou do SNC induzida por uma superdosagem de qualquer fármaco lipossolúvel (ver Quadro: Reanimação com lipídeos).

B. Toxicidade Localizada

1. Lesão neural — Desde a introdução inicial da anestesia espinal na prática clínica, relatos esporádicos de lesão neurológica associada a essa técnica levantaram a suspeita de que os anestésicos locais são potencialmente neurotóxicos. Após a ocorrência de lesões associadas ao uso de uma formulação para anestesia espinal com procaína, a atenção inicial foi dirigida aos componentes do veículo. Entretanto, estudos experimentais constataram que a procaína a 10% isoladamente induzia lesões semelhantes em gatos, o que não ocorria com o veículo. A preocupação quanto à neurotoxicidade anestésica reapareceu no início da década de 1980 com uma série de relatos de lesão neurológica significativa após o uso de cloroprocaína para anestesia epidural. Nesses casos, houve evidências de que o anestésico destinado ao espaço epidural foi inadvertidamente administrado por via intratecal. Como a dose necessária para anestesia espinal é cerca de uma ordem de magnitude menor do que para anestesia epidural, a lesão resultou, aparentemente, da exposição excessiva dos elementos neurais subaracnóideos mais vulneráveis.

Com as mudanças efetuadas na formulação dos veículos e na prática clínica, as preocupações quanto à toxicidade mais uma vez diminuíram, para reaparecer uma década mais tarde, com relatos de síndrome da cauda equina associada a anestesia espinal contínua (AEC). Diferentemente da técnica mais comum de injeção única, a AEC consiste na colocação de um cateter no espaço subaracnóideo para possibilitar a administração de doses repetidas, visando facilitar uma anestesia adequada e manutenção do bloqueio por um período extenso de tempo. Nesses casos, o anestésico local foi evidentemente administrado a uma área restrita do espaço subaracnóideo; para se estender o bloqueio a fim de se obter uma anestesia cirúrgica adequada, foram então administradas múltiplas doses do anestésico. Por ocasião em que o bloqueio ficou adequado, houve acúmulo de concentrações neurotóxicas em uma área restrita da região caudal do espaço subaracnóideo. Mais notavelmente, o anestésico na maioria desses casos foi a lidocaína, um fármaco considerado como o menos tóxico pela maioria dos médicos. Esse evento foi seguido de relatos de lesão neurotóxica causada pela lidocaína destinada à administração epidural, inadvertidamente administrada por via intratecal, à semelhança dos casos anteriores envolvendo a cloroprocaína, há uma década. A ocorrência de lesão neurotóxica com AEC e com a administração subaracnóidea de doses de lidocaína para anestesia epidural serviu para estabelecer uma vulnerabilidade toda vez que se administra um anestésico em excesso por via intratecal, independentemente do anestésico específico usado. O que mais preocupa é o fato de que relatos subsequentes forneceram evidências de lesão com a administração espinal de lidocaína no limite superior da dose clínica recomendada, levando a recomendações de uma redução da dose máxima. Esses relatos clínicos (bem como estudos

Ressuscitação com lipídeos

Com base em um caso de aparente cardiotoxicidade induzida por uma dose muito pequena de bupivacaína administrada a um paciente com deficiência de carnitina, Weinberg postulou que esse distúrbio metabólico levou a um aumento da toxicidade, devido ao acúmulo de ácidos graxos nos miócitos cardíacos. Aventou a hipótese de que a administração de lipídeos poderia, de forma semelhante, potencializar a cardiotoxicidade da bupivacaína, porém os experimentos realizados para testar essa hipótese demonstraram exatamente o efeito oposto. Desse modo, Weinberg começou a efetuar pesquisas laboratoriais sistemáticas, as quais demonstraram claramente a eficácia potencial de uma emulsão lipídica intravenosa (ELI) para ressuscitação na cardiotoxicidade induzida por bupivacaína. A confirmação clínica foi obtida oito anos mais tarde, com o relato de ressuscitação bem-sucedida de um paciente que sofrera parada cardíaca induzida por anestésico (bupivacaína mais mepivacaína) refratária aos procedimentos-padrão de suporte cardíaco de vida avançado (SCVA). Em pouco tempo, seguiram-se numerosos relatos semelhantes de ressuscitação bem-sucedida, ampliando essa experiência clínica para outros anestésicos, inclusive levobupivacaína e ropivacaína, toxicidade para o SNC induzida por anestésicos, bem como toxicidade induzida por outras classes de compostos, como colapso cardiovascular induzido por bupropiona e taquicardia ventricular multiforme provocada por haloperidol. De forma semelhante, as pesquisas laboratoriais forneceram evidências da eficácia do tratamento para diversos desafios tóxicos (p. ex., verapamil, clomipramina e propranolol).

O mecanismo pelo qual o lipídeo é efetivo não está de todo elucidado, porém o efeito predominante parece residir na sua capacidade de extrair uma substância lipofílica do plasma aquoso e alvos teciduais, um mecanismo denominado *"lipid sink"**. No que concerne à cardiotoxicidade da bupivacaína, pode haver um efeito aditivo de restauração de energia do miocárdio ao superar a inibição do transporte de ácidos graxos induzida por bupivacaína. Embora permaneçam várias questões sem resposta, as evidências são suficientes para justificar a administração de lipídeo nos casos de toxicidade anestésica sistêmica. Seu uso foi promulgado por uma força-tarefa da *American Society of Regional Anesthesia*, e a administração de lipídeo foi incorporada na revisão mais recente das diretrizes de SCVA para parada cardíaca em situações especiais. É importante assinalar que o propofol não pode ser administrado com tal finalidade, visto que o volume relativamente enorme dessa solução necessário à terapia lipídica forneceria quantidades letais do fármaco.

experimentais concomitantes) serviram para dissipar o conceito de que os modernos anestésicos locais administrados em doses e concentrações clinicamente relevantes são incapazes de induzir lesão neurotóxica.

O mecanismo da neurotoxicidade dos anestésicos locais foi muito investigado em cultura de células, axônios isolados e modelos *in vivo*. Esses estudos demonstraram inúmeros efeitos deletérios, inclusive falha da condução, lesão da membrana, extravasamento de enzimas, ruptura do citoesqueleto, acúmulo de cálcio intracelular, interrupção do transporte axonal, colapso do cone de crescimento e apoptose. Ainda não foi esclarecido o papel que esses ou outros fatores podem desempenhar na lesão clínica. Entretanto, é evidente que a lesão não resulta do bloqueio do canal de sódio regulado por voltagem em si, de modo que o efeito clínico e a toxicidade não estão estreitamente ligados.

2. Sintomas neurológicos transitórios (SNT) — Além das complicações neurais muito raras, porém devastadoras, que podem ocorrer com a administração neuroaxial (espinal e epidural) de anestésicos locais, uma síndrome de dor ou disestesia transitória ou ambas foi recentemente associada ao uso da lidocaína para anestesia espinal. Embora esses sintomas não estejam associados a uma perda sensorial, fraqueza motora ou disfunção intestinal ou vesical, a dor pode ser muito intensa, ultrapassando com frequência a intensidade daquela provocada pelo procedimento cirúrgico. Os SNT ocorrem até mesmo com doses modestas de anestésico e foram documentados em até um terço dos pacientes aos quais se administrou lidocaína, com risco aumentado associado a certas posições do paciente durante a cirurgia (p. ex., litotomia) e anestesia ambulatorial. O risco com outros anestésicos varia de modo considerável. Por exemplo, a incidência é apenas um pouco reduzida com o uso de procaína ou mepivacaína, porém parece insignificante com a bupivacaína, prilocaína e cloroprocaína. A etiologia e o significado dos SNT ainda não foram estabelecidos, porém as diferenças entre fatores que afetam os SNT e a toxicidade em animais de laboratório constituem um forte argumento contra um mecanismo comum para mediar esses sintomas e os déficits neurológicos persistentes ou permanentes. Todavia, a elevada incidência de SNT contribuiu sobremaneira para a insatisfação com o uso de lidocaína como anestésico espinal, levando ao abandono quase total dessa técnica (embora continue sendo um anestésico popular e apropriado para todas as outras aplicações, inclusive anestesia epidural). A cloroprocaína, outrora considerada um anestésico mais tóxico, está sendo explorada para anestesia espinal de curta duração como alternativa à lidocaína, um composto usado para bem mais de 50 milhões de procedimentos de anestesia espinal.

■ ANESTÉSICOS LOCAIS COMUMENTE USADOS E SUAS APLICAÇÕES

ARTICAÍNA

Aprovada para uso nos EUA, em abril de 2000, como anestésico para odontologia, a articaína é singular entre os anestésicos do tipo amino-amida por ter um anel tiofeno, em lugar de um anel de benzeno, bem como um grupo éster adicional sujeito

* N. de R.T. Ainda sem equivalente em português: seria algo como "escoadouro de lipídeos".

a metabolismo por esterases plasmáticas (Tabela 26-1). A modificação do anel serve para aumentar a lipofilicidade, melhorando, assim, a penetração nos tecidos, enquanto a inclusão do éster resulta em meia-vida plasmática mais curta (cerca de 20 minutos), conferindo-lhe potencialmente um melhor índice terapêutico em relação à toxicidade sistêmica. Essas características levaram a uma ampla popularidade da articaína na anestesia dentária, situação na qual em geral é considerada mais efetiva e, possivelmente, mais segura do que a lidocaína, o padrão anterior. Em contraposição a esses atributos positivos, existe a preocupação de desenvolvimento de parestesias persistentes, apesar de raras, que podem ser três vezes mais comuns com o uso da articaína. Entretanto, a prilocaína tem sido associada a uma incidência relativa ainda maior (duas vezes a da articaína). É importante assinalar que estes consistem nos únicos dois anestésicos de uso odontológico formulados em soluções a 4%; todos os outros são comercializados em concentrações menores (p. ex., a concentração máxima de lidocaína para anestesia de uso odontológico é de 2%), e já está bem estabelecido que a neurotoxicidade anestésica, em certo grau, dependen da concentração. Por conseguinte, é possível que o risco aumentado decorra mais da formulação do que uma propriedade intrínseca do anestésico. Em um levantamento recente de *US* e *Canadian Dental Schools*, mais da metade dos que responderam indicaram que a articaína a 4% não é mais usada para bloqueio do nervo mandibular.

BENZOCAÍNA

Conforme assinalado anteriormente, a lipofilicidade pronunciada da benzocaína relegou a sua aplicação à anestesia tópica. Todavia, apesar de um século de uso para tal finalidade, a sua popularidade diminuiu recentemente, devido à preocupação crescente acerca de seu potencial na indução de metemoglobinemia. Os níveis elevados talvez se devam a erros inatos, ou podem ocorrer com exposição a um agente oxidante, sendo este o caso observado na exposição significativa à benzocaína (ou aos nitritos, ver Capítulo 12). Como a metemoglobina não transporta oxigênio, os níveis elevados representam um sério risco, sendo a gravidade obviamente paralela aos níveis sanguíneos observados.

BUPIVACAÍNA

Devido à preocupação quanto à sua cardiotoxicidade, a bupivacaína com frequência é evitada em técnicas que exigem grandes volumes de anestésico concentrado, como bloqueios epidural ou de nervos periféricos realizados para anestesia cirúrgica. Por outro lado, concentrações relativamente baixas (≤ 0,25%) com frequência são usadas com vistas à obtenção de uma anestesia periférica prolongada e analgesia para controle da dor pós-operatória, e o fármaco tem uma popularidade semelhante quando a infiltração do anestésico é usada para controle da dor na incisão cirúrgica. Com frequência, trata-se do agente de escolha para infusões epidurais usadas para controle da dor pós-operatória e analgesia no trabalho de parto. Por fim, a bupivacaína tem uma história comparativamente impecável como anestésico espinal, com índice terapêutico favorável no que concerne à neurotoxicidade e pouco ou nenhum risco de SNT. Todavia, a bupivacaína espinal não é bem apropriada para cirurgia ambulatorial, visto que a sua duração de ação relativamente longa pode retardar a recuperação, exigindo maior permanência do paciente antes de receber alta.

CLOROPROCAÍNA

A introdução da cloroprocaína na prática clínica, em 1951, representou uma regressão ao modelo amino-éster anterior. A cloroprocaína conquistou uma aceitação disseminada como agente epidural na anestesia obstétrica, situação na qual a sua rápida hidrólise serve para minimizar o risco de toxicidade sistêmica ou exposição do feto. Relatos subsequentes de lesão neurológica associada à administração intratecal incorreta de grandes doses destinadas ao espaço epidural levaram a seu quase abandono. Entretanto, a ocorrência frequente de SNT quando se administra lidocaína como anestésico espinal criou uma lacuna em termos de anestésicos, de modo que a cloroprocaína parece bem apropriada para preencher essa vaga. O início e a duração de ação são ainda mais curtos do que os da lidocaína, apresentando pouco ou nenhum risco de SNT. Embora a cloroprocaína nunca tenha sido isentada no que diz respeito às antigas lesões neurológicas associadas à anestesia epidural, sabe-se, hoje, que a administração de altas doses de qualquer anestésico local, necessárias à obtenção de anestesia espinal, é capaz de induzir lesão neurotóxica. Além do uso emergente como anestésico espinal, a cloroprocaína tem alguma aplicação atual como anestésico epidural, particularmente em situações nas quais há um cateter de demora e a necessidade de se obter uma rápida anestesia cirúrgica, como cesariana em uma parturiente em trabalho de parto com sofrimento fetal.

COCAÍNA

O uso clínico atual da cocaína limita-se, em grande parte, a anestesia tópica para procedimentos otorrinolaringológicos, em que a intensa vasoconstrição produzida pode servir para reduzir o sangramento. Mesmo nesses casos, o seu uso diminuiu a favor de outros anestésicos associados a vasoconstritores, devido a uma preocupação acerca de sua toxicidade sistêmica, bem como à inconveniência da dispensação e da manipulação dessa substância controlada.

ETIDOCAÍNA

Introduzida juntamente com a bupivacaína, a etidocaína teve aplicação limitada, em virtude de suas fracas características de bloqueio. A etidocaína tende a produzir um bloqueio diferencial inverso (i.e., em comparação com outros anestésicos, como a bupivacaína, a etidocaína produz bloqueio motor excessivo em comparação com o bloqueio sensorial), o que raramente constitui um atributo favorável.

LEVOBUPIVACAÍNA

Conforme discutido, esse enantiômero *S*(–) da bupivacaína é um pouco menos cardiotóxico do que a mistura racêmica. É também menos potente e tende a apresentar duração de ação mais longa, embora a magnitude desses efeitos seja demasiado pequena para ter qualquer importância clínica substancial. É interessante assinalar que trabalhos recentes com reanimação com lipídeos sugerem uma vantagem potencial da

levobupivacaína em relação à ropivacaína, visto que a primeira é sequestrada de modo mais efetivo no denominado "dissipador de lipídeos", implicando maior capacidade de reversão dos efeitos tóxicos, caso venham a ocorrer.

LIDOCAÍNA

Além da questão da alta incidência de SNT com a sua administração espinal, a lidocaína tem excelente registro como anestésico de duração intermediária e continua sendo o padrão de referência para a comparação da maioria dos anestésicos.

MEPIVACAÍNA

Apesar de ser estruturalmente semelhante à bupivacaína e à ropivacaína (Tabela 26-1), a mepivacaína exibe propriedades clínicas comparáveis às da lidocaína. Todavia, difere da lidocaína no que diz respeito à vasoatividade, visto que a mepivacaína tende a produzir vasoconstrição, em lugar de vasodilatação. Essa característica provavelmente explica a sua duração um pouco mais longa, tornando-a uma escolha popular para bloqueio periférico grande. A lidocaína manteve o seu domínio sobre a mepivacaína para anestesia epidural, situação na qual a colocação rotineira de cateter anula a importância da maior duração. Mais importante ainda é o fato de a mepivacaína ser lentamente metabolizada pelo feto, tornando-a uma escolha imprópria para anestesia epidural na parturiente. Quando usada para anestesia espinal, a mepivacaína apresenta uma incidência um pouco mais baixa de SNT do que a lidocaína.

PRILOCAÍNA

Entre os anestésicos do tipo amino-amida, a prilocaína é a que apresenta maior depuração, conferindo-lhe um risco reduzido de toxicidade sistêmica. Infelizmente, essa vantagem é um tanto anulada por sua tendência a induzir metemoglobinemia, em consequência do acúmulo de um de seus metabólitos, a orto-toluidina, que é um agente oxidante. Como anestésico espinal, a duração de ação da prilocaína é um pouco mais longa do que a da lidocaína, e os dados limitados disponíveis sugerem que está associada a um baixo risco de SNT. A prilocaína está sendo cada vez mais usada para anestesia espinal na Europa, onde foi comercializada especificamente para tal finalidade. Não existe nenhuma formulação aprovada nos EUA, nem qualquer formulação que possa ser apropriada para uso na anestesia espinal como indicação não apresentada na bula.

ROPIVACAÍNA

A ropivacaína é um enantiômero *S*(–) em uma série homóloga, que inclui a bupivacaína e a mepivacaína, distinguida por sua quiralidade e grupo propila fora do anel piperidina (Tabela 26-1). A reduzida cardiotoxicidade percebida levou a seu uso disseminado para bloqueio periférico de grande volume. A ropivacaína também constitui uma escolha popular para infusão epidural para controle da dor no trabalho de parto e pós-operatória. Embora haja algumas evidências de que a ropivacaína produz um bloqueio diferencial mais favorável do que a bupivacaína, a falta de potência clínica equivalente contribui para a complexidade dessas comparações.

EMLA

O termo eutético é aplicado a misturas nas quais a combinação de elementos apresenta uma temperatura de fusão mais baixa do que cada um dos elementos componentes. A lidocaína e a prilocaína podem ser combinadas para formar uma mistura desse tipo, comercializada como EMLA (***Eutectic Mixture of Local Anesthetics***). Essa formulação, que contém 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína, possibilita a penetração do anestésico na camada ceratinizada da pele, produzindo dormência localizada. É comumente usada em pediatria a fim de se anestesiar a pele antes de uma punção venosa para colocação de cateter intravenoso.

TENDÊNCIAS FUTURAS

Formulações de liberação prolongada

A administração de analgesia ou anestesia prolongadas, como no caso de tratamento da dor pós-operatória, tem sido tradicionalmente efetuada com a colocação de um cateter para possibilitar uma administração contínua do anestésico. Mais recentemente, esforços foram envidados com vistas ao desenvolvimento de sistemas de administração capazes de liberar lentamente o anestésico, proporcionando, assim, maior duração sem o inconveniente de um cateter. A administração de liberação prolongada tem a vantagem potencial adicional de reduzir o risco de toxicidade sistêmica. O trabalho preliminar de encapsular o anestésico local em microesferas, lipossomas e outras micropartículas forneceu uma prova do conceito, embora ainda seja necessário resolver problemas de desenvolvimento significativos, bem como questões relativas à sua toxicidade tecidual potencial.

Agentes menos tóxicos; Agentes mais seletivos

Foi claramente demonstrado que a neurotoxicidade dos anestésicos não resulta do bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem. Por conseguinte, o efeito e a toxicidade tecidual não são mediados por um mecanismo comum, estabelecendo a possibilidade de desenvolver compostos com índices terapêuticos consideravelmente melhores.

Conforme discutido, a identificação e a subclassificação de famílias de canais de sódio neuronais estimularam a pesquisa voltada ao desenvolvimento de bloqueadores mais seletivos dos canais de sódio. A distribuição neuronal variável de tais isoformas e o papel singular que alguns desempenham na sinalização da dor sugerem que é possível se obter um bloqueio seletivo desses canais, o que poderá melhorar bastante o índice terapêutico dos moduladores dos canais de sódio.

RESUMO Fármacos usados para anestesia local

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AMIDAS				
• Lidocaína	Bloqueio dos canais de sódio	Lentifica e, em seguida, bloqueia a propagação do potencial de ação	Procedimentos de curta duração • tópica (mucosa), intravenosa, infiltração, espinal, epidural, bloqueios periféricos menores e maiores	Parenteral (p. ex., bloqueio periférico, porém varia significativamente de acordo com o local específico) • duração de 1 a 2 horas • 2 a 4 horas com epinefrina • *Toxicidade:* Excitação do SNC (bloqueio de grande volume) e neurotoxicidade local
• Bupivacaína	Igual ao da lidocaína	Iguais aos da lidocaína	Procedimentos de maior duração (porém não usada topicamente ou por via intravenosa)	Parenteral • duração de 3 a 6 horas • *Toxicidade:* Excitação do SNC • colapso cardiovascular (bloqueio de grande volume)
• *Prilocaína, mepivacaína: Semelhantes à lidocaína (mas também risco de metemoglobinemia com a prilocaína)*				
• *Ropivacaína, levobupivacaína: Semelhantes à bupivacaína*				
ÉSTERES				
• Cloroprocaína	Igual ao da lidocaína	Igual ao da lidocaína	Procedimentos de duração muito curta (em geral, não é usada topicamente ou por via intravenosa)	Parenteral • duração de 30 a 60 min • 60 a 90 min com epinefrina • *Toxicidade:* Igual à da lidocaína
• Cocaína	Igual ao anterior • além disso, apresenta efeitos simpatomiméticos	Iguais aos anteriores	Procedimentos que exigem alta atividade de superfície e vasoconstrição	Tópica ou parenteral • duração de 1 a 2 horas • *Toxicidade:* Excitação do SNC, convulsões, arritmias cardíacas, hipertensão, acidente vascular encefálico
• *Procaína: Semelhante à cloroprocaina (mas não usada para anestesia epidural)*				
• *Tetracaína: Usada principalmente para anestesia espinal; duração de 2 a 3 h*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Articaína
Parenteral: 4% com epinefrina a 1:100.000

Benzocaína
Tópica: cremes a 5, 6%; gel a 15, 20%; pomadas a 5, 20%; loção a 0,8%; líquido a 20%; aerossol a 20%

Bupivacaína
Parenteral: 0,25; 0,5; 75% para injeção; 0,25; 0,5; 0,75% com epinefrina a 1:200.000

Cloroprocaína
Parenteral: 1, 2, 3% para injeção

Cocaína
Tópica: soluções regulares e viscosas de 40, 100 mg/mL; pó de 5, 25 g

Dibucaína
Tópica: pomada a 1%

Diclonina
Tópica: solução a 0,5, 1%

Levobupivacaína
Parenteral: 2,5; 5; 7,5 mg/mL

Lidocaína
Parenteral: 0,5; 1; 1,5; 2; 4% para injeção; 0,5; 1; 1,5; 2% com epinefrina a 1:200.000; 1, 2% com epinefrina a 1:100.000; 2% com epinefrina a 1:50.000
Tópica: pomadas a 2,5; 5%; creme a 0,5; 4%; gel a 0,5; 2,5%; soluções a 4%; adesivo de 23, 46 mg/2 cm^2

Lidocaína e hidrocortisona
Adesivo: lidocaína a 3% mais hidrocortisona a 0,5%

Mistura de lidocaína e bupivacaína
Parenteral: 10 mg/mL de lidocaína mais 3,75 mg/mL de bupivacaína para injeção

Mistura eutética de lidocaína e prilocaína
Tópica: lidocaína a 2,5% mais prilocaína a 2,5%

Mepivacaína
Parenteral: 1; 1,5; 2; 3% para injeção; 2% com levonordefrina a 1:20.000

Pramoxina
Tópica: creme, loção, aerossol e gel a 1%

Prilocaína
Parenteral: 4%; 4% com epinefrina

Procaína
Parenteral: 1, 2, 10% para injeção

Proparacaína
Solução a 0,5% pata uso oftálmico

Ropivacaína
Parenteral: solução a 0,2; 0,5; 0,75; 1,0% para injeção

Tetracaína
Parenteral: 1% para injeção; 0,2, 0,3% com glicose a 6% para anestesia espinal
Tópica: pomada a 1%; solução a 0,5% (oftálmica); creme a 1, 2%; solução a 2% para nariz e garganta; gel a 2%

REFERÊNCIAS

Adverse Reactions with Bupivacaine. FDA Drug Bulletin 1983;13:23

Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979;51:285.

Andavan GS, Lemmens-Gruber R: Voltage-gated sodium channels: Mutations, channelopathies and targets. Curr Med Chem 2011;18:377.

Auroy Y et al.: Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. Anesthesiology 1997;87:479.

Butterworth JF 4th, Strichartz GR: Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. Anesthesiology 1990;72:711.

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 2005;57:397.

Cave G, Harvey M: Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: A systematic review. Acad Emerg Med 2009;16:815.

de Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. Anesth Analg 1982;61:3.

Di Gregorio G et al.: Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: A review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med 2010;35:181.

Drasner K: Chloroprocaine spinal anesthesia: Back to the future? Anesth Analg 2005;100:549.

Drasner K: Lidocaine spinal anesthesia: A vanishing therapeutic index? Anesthesiology 1997;87:469.

Drasner K: Local anesthetic neurotoxicity: Clinical injury and strategies that may minimize risk. Reg Anesth Pain Med 2002;27:576.

Drasner K: Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. Reg Anesth Pain Med 2010;35:162.

Drasner K et al.: Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. Anesthesiology 1992;77:582.

Drasner K et al.: Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. Anesthesiology 1994;80:847.

Freedman JM et al.: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: An epidemiologic study of 1,863 patients. Anesthesiology 1998;89:633.

Gold MS et al.: Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. J Pharmacol Exp Ther 1998;285:413.

Groban L: Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. Reg Anesth Pain Med 2003;28:3.

Hampl KF et al.: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. Anesth Analg 1995;81:1148.

Hashimoto K et al.: Epinephrine increases the neurotoxic potential of intrathecally administered lidocaine in the rat. Anesthesiology 2001;94:876.

Heavner JE: Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. Reg Anesth Pain Med 2002;27:545.

Hille B: Local anesthetics: Hydrophyilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor interaction. J Gen Physiol 1977;69:497.

Holmdahl MH: Xylocain (lidocaine, lignocaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1998; 113:8.

Kouri ME, Kopacz DJ: Spinal 2-chloroprocaine: A comparison with lidocaine in volunteers. Anesth Analg 2004;98(1):75-80.

Mattison JB: Cocaine poisoning. Med Surg Rep 1891;115:645.

Neal JM et al.: ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010;35:152.

Pollock JE: Transient neurologic symptoms: Etiology, risk factors, and management. Reg Anesth Pain Med 2002;27:581.

Pollock JE et al.: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 1996;84:1361.

Pollock JE et al.: Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurologic symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. Anesth Analg 2000;90:658.

Priest BT: Future potential and status of selective sodium channel blockers for the treatment of pain. Curr Opin Drug Discov Devel 2009;12:682.
Rigler ML et al.: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 1991;72:275.
Rose JS, Neal JM, Kopacz DJ: Extended-duration analgesia: Update on microspheres and liposomes. Reg Anesth Pain Med 2005;30:275.
Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem 2001;1:175.
Sakura S et al.: Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. Anesth Analg 1995;81:338.
Schneider M et al.: Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. Anesth Analg 1993;76:1154.
Sirianni AJ et al.: Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med 2008;51:412.
Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K: Sodium bisulfite: Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? Anesthesiology 2004;100:85.
Tremont-Lukats IW et al.: Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2005;101:1738.
Weinberg GL et al.: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998;88:1071.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Se selecionada uma técnica de anestesia espinal, a bupivacaína é uma excelente escolha. A bupivacaína tem ação adequadamente longa e um registro irrepreensível no que concerne à lesão neurotóxica e a sintomas neurológicos transitórios, que são as complicações de maior preocupação na técnica de anestesia espinal. Embora a bupivacaína tenha maior potencial de cardiotoxicidade, isso não constitui um problema quando o fármaco é usado para anestesia espinal, devido às doses muito pequenas necessárias à administração intratecal. Se escolhida uma técnica epidural para o procedimento cirúrgico, é necessário considerar o potencial de toxicidade sistêmica, tornando-se a lidocaína ou a mepivacaína (em geral com epinefrina) preferíveis à bupivacaína (ou até mesmo à ropivacaína ou à levobupivacaína), em virtude dos índices terapêuticos mais satisfatórios no que tange à cardiotoxicidade. Entretanto, isso não se aplica à administração epidural para controle da dor pós-operatória, que envolve a administração de um anestésico mais diluído em uma velocidade mais lenta. Os agentes mais comuns usados com tal indicação são a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína.

CAPÍTULO

27

Relaxantes do músculo esquelético

Marieke Kruidering-Hall, Ph.D., e Lundy Campbell, M.D. *

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 30 anos de idade é levada às pressas ao serviço de emergência de um centro de traumatologia após sofrer um acidente de veículo motorizado. Apesar da dor intensa, ela está consciente, alerta e capaz de relatar uma breve história. A paciente conta que estava dirigindo com cinto de segurança. Não havia passageiros no carro. A história clínica pregressa é significativa apenas por asma, razão pela qual já foi intubada uma vez. Não tem alergia a nenhuma medicação. Há múltiplas lacerações no rosto e nos membros e uma grande fratura exposta do fêmur direito. O cirurgião ortopedista marca imediatamente uma cirurgia para reparo de fratura do fêmur, enquanto o cirurgião plástico quer suturar ao mesmo tempo as lacerações faciais. Você decide intubar a paciente para o procedimento. Que relaxante muscular você deve escolher? Você escolheria o mesmo agente se ela tivesse sofrido uma queimadura corporal total de 30% em um incêndio por ocasião do acidente? Qual seria o agente selecionado se a história clínica pregressa incluísse uma hemiparesia do lado direito de 10 anos de duração?

Os fármacos que afetam a função do músculo esquelético são divididos em dois grupos terapêuticos diferentes: aqueles utilizados durante procedimentos cirúrgicos e na unidade de terapia intensiva (UTI) para produzir paralisia muscular (i.e., **bloqueadores neuromusculares**) e aqueles usados para reduzir a espasticidade em uma variedade de condições dolorosas (i.e., **espasmolíticos**). Os fármacos bloqueadores neuromusculares interferem na transmissão da placa motora neuromuscular e carecem de atividade no sistema nervoso central (SNC). Esses compostos são usados principalmente como adjuvantes durante a anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal e otimizar as condições cirúrgicas, assegurando, ao mesmo tempo, uma ventilação adequada. Os fármacos que pertencem ao grupo dos espasmolíticos têm sido tradicionalmente denominados relaxantes musculares de "ação central" e são usados sobretudo no tratamento da dor lombar crônica e em condições fibromiálgicas dolorosas. O dantroleno, um agente espasmolítico que não tem nenhum efeito central significativo, usado primariamente no tratamento de uma rara complicação associada a anestésico, a hipertermia maligna, também é discutido neste capítulo.

* Os autores agradecem a Paul F. White, Ph.D., M.D., e Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D., pelas contribuições em edições anteriores deste capítulo.

FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

História

Durante o século XVI, os exploradores europeus constataram que os nativos da Bacia Amazônica na América do Sul utilizavam o curare, um veneno nas flechas que produzia paralisia dos músculos esqueléticos, para matar animais. O composto ativo, a *d*-tubocurarina, e seus derivados sintéticos modernos tiveram uma importante influência na prática da anestesia e cirurgia e demonstraram utilidade na compreensão dos mecanismos básicos envolvidos na transmissão neuromuscular.

Função neuromuscular normal

O mecanismo de transmissão neuromuscular na placa motora assemelha-se ao descrito para os nervos colinérgicos pré-ganglionares no Capítulo 6. A chegada de um potencial de ação na terminação nervosa motora causa um influxo de cálcio e a liberação do neurotransmissor acetilcolina. Em seguida, a acetilcolina difunde-se através da fenda sináptica para ativar os receptores nicotínicos localizados na placa motora. Conforme assinalado no Capítulo 7, o receptor N_M no adulto é composto de cinco peptídeos: dois peptídeos α, um peptídeo β, um peptídeo gama e um peptídeo delta (Figura 27-1). A ligação de duas moléculas de acetilcolina a receptores, nas subunidades α-β

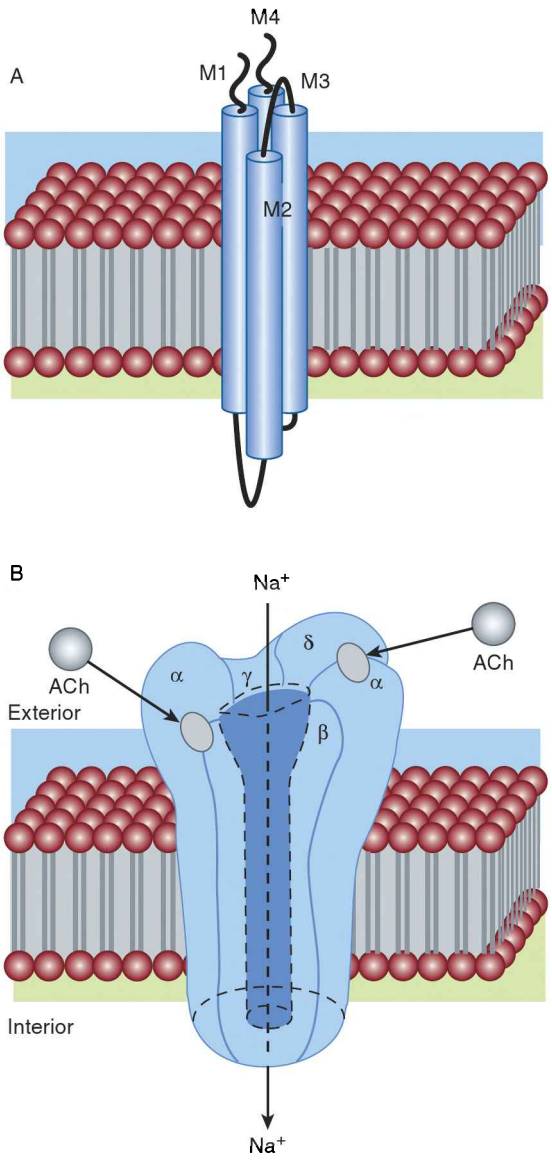


FIGURA 27-1 O receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) do adulto é uma proteína intrínseca de membrana com cinco subunidades distintas ($\alpha_2\beta\delta\gamma$). **A**: Desenho de uma das cinco subunidades do AChR na superfície da placa motora de um músculo de mamífero adulto. Cada subunidade contém quatro domínios helicoidais, designados por M1 a M4. Os domínios M2 revestem o poro do canal. **B**: Desenho do nAChR completo. As extremidades terminais N de duas subunidades cooperam para formar duas bolsas de ligação distintas para a acetilcolina (ACh). Essas bolsas ocorrem nas interfaces das subunidades α-β e δ-α.

e δ-α, determina a abertura do canal. O movimento subsequente de sódio e de potássio através do canal está associado a uma despolarização graduada da membrana da placa motora (Figura 27-2). Essa mudança de voltagem é denominada potencial da placa motora. A magnitude do potencial da placa motora está diretamente relacionada com a quantidade de acetilcolina liberada. Se o potencial for pequeno, a permeabilidade e o potencial da placa motora normalizam-se, sem a propagação de um impulso da região da placa motora para o restante da membrana muscular. Entretanto, se o potencial da placa motora for grande, a membrana muscular adjacente é

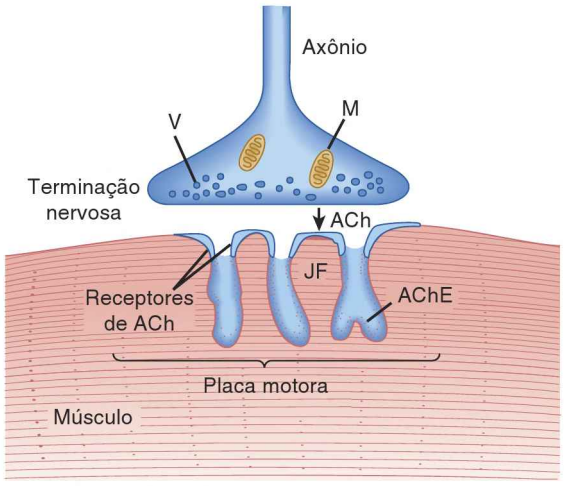


FIGURA 27-2 Representação esquemática da junção neuromuscular. ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterase; PJ, pregas juncionais; M, mitocôndria; V, vesícula transmissora. (Reproduzida, com autorização, de Drachman DB: Myasthenia gravis. N Engl J Med 1978;298:135.)

despolarizada, e ocorre propagação de um potencial de ação ao longo de toda a fibra muscular. A seguir, a contração muscular é desencadeada pelo acoplamento de excitação-contração. A acetilcolina liberada é rapidamente removida da região da placa motora por difusão e destruição enzimática pela enzima local, a acetilcolinesterase.

Pelo menos dois tipos adicionais de receptores de acetilcolina são encontrados no aparelho neuromuscular. Um deles localiza-se na terminação axônica motora pré-sináptica, e a ativação desses receptores mobiliza uma quantidade adicional de transmissor para liberação subsequente por meio da mobilização de um maior número de vesículas de acetilcolina para a membrana sináptica. O segundo tipo de receptor é encontrado nas células perijuncionais e normalmente não está envolvido na transmissão neuromuscular. Todavia, em certas condições (p. ex., imobilização prolongada, queimaduras térmicas), esses receptores podem proliferar o suficiente a ponto de afetar a transmissão neuromuscular subsequente.

Podem ocorrer relaxamento e paralisia do músculo esquelético, devido à interrupção da função em vários locais ao longo da via que se estende do SNC até os nervos somáticos mielinizados, terminações nervosas motoras não mielinizadas, receptores nicotínicos de acetilcolina, placa motora, membrana muscular e o próprio aparelho contrátil muscular intracelular.

O bloqueio da função da placa motora pode ser obtido por meio de dois mecanismos básicos. O bloqueio farmacológico do agonista fisiológico, a acetilcolina, é característico dos agentes bloqueadores neuromusculares antagonistas (i.e., fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes). Esses fármacos impedem o acesso do transmissor a seu receptor e, portanto, a despolarização. O protótipo desse subgrupo não despolarizante é a ***d*-tubocurarina**. O segundo tipo de bloqueio pode ser produzido por um excesso de um agonista despolarizante, como a acetilcolina. Esse efeito aparentemente paradoxal da acetilcolina também é observado no receptor nicotínico ganglionar de acetilcolina. O protótipo dos fármacos bloqueadores despolarizantes é a **succinilcolina**. Um bloqueio despolarizante semelhante pode ser produzido pela própria

acetilcolina, quando são alcançadas concentrações locais elevadas na fenda sináptica (p. ex., na intoxicação por inibidores da colinesterase), e pela nicotina e por outros agonistas nicotínicos. Entretanto, o bloqueio neuromuscular produzido por fármacos despolarizantes distintos da succinilcolina não pode ser controlado precisamente e carece de valor clínico.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Química

Todos os agentes bloqueadores neuromusculares disponíveis exibem semelhança estrutural com a acetilcolina. Por exemplo, a succinilcolina consiste em duas moléculas de acetilcolina ligadas por suas extremidades (Figura 27-3). Em contraste com a estrutura linear simples da succinilcolina e de outros fármacos despolarizantes, os agentes não despolarizantes (p. ex., pancurônio) ocultam a estrutura de "dupla-acetilcolina" em um de dois tipos de sistemas volumosos em anéis semirrígidos (Figura 27-3). As Figuras 27-4 e 27-5 fornecem exemplos das duas principais famílias de fármacos bloqueadores não despolarizantes — os derivados da isoquinolina e de esteroides. Outra característica comum a todos os bloqueadores neuromusculares atualmente usados consiste na presença de um ou dois nitrogênios quaternários, tornando-os pouco lipossolúveis e limitando a sua entrada no SNC.

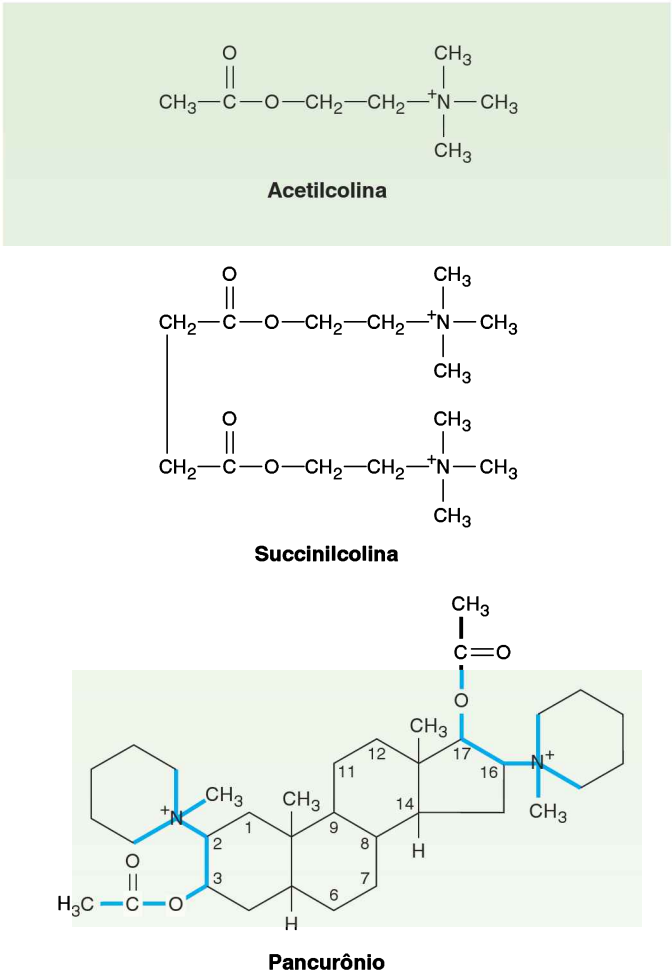


FIGURA 27-3 Relação estrutural da succinilcolina, um agente despolarizante, e do pancurônio, um agente não despolarizante com a acetilcolina, o transmissor neuromuscular. A succinilcolina, originalmente denominada diacetilcolina, consiste em duas moléculas de acetilcolina ligadas pelos grupos de metil acetato. O pancurônio é considerado como dois fragmentos semelhantes à acetilcolina (indicados em cor) orientados em um núcleo esteroide.

Farmacocinética dos fármacos bloqueadores neuromusculares

Todos os fármacos bloqueadores neuromusculares são compostos muito polares e inativos por via oral; precisam ser administrados por via parenteral.

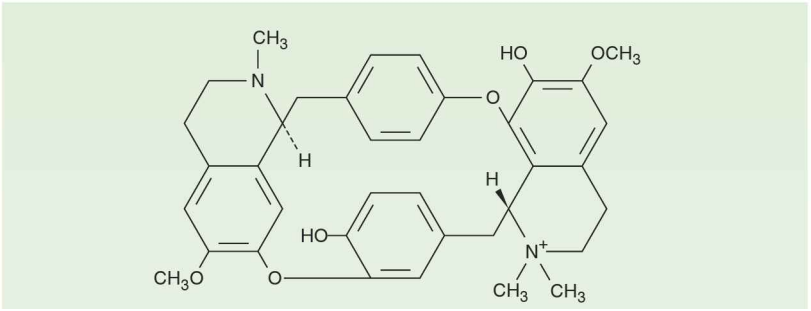
A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

A taxa de desaparecimento de um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante do sangue caracteriza-se por uma rápida fase inicial de distribuição, seguida de uma fase de eliminação mais lenta. Os fármacos bloqueadores neuromusculares são bastante ionizados, não atravessam facilmente as membranas celulares e não estão ligados com força aos tecidos periféricos. Por conseguinte, seu volume de distribuição (80 a 140 mL/kg) é apenas um pouco maior do que o volume sanguíneo.

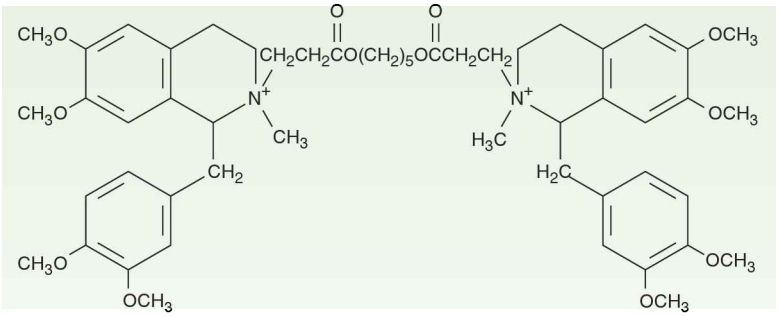
A duração do bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes não despolarizantes está correlacionada com a meia-vida de eliminação. Os fármacos excretados pelos rins normalmente apresentam meias-vidas mais longas, resultando em maior duração (> 35 minutos). Os fármacos eliminados pelo fígado tendem a apresentar meias-vidas e ação mais curtas (Tabela 27-1). Todos os relaxantes musculares esteroides são metabolizados a seus produtos 3-hidroxi, 17-hidroxi ou 3,17-di-hidroxi no fígado. Em geral, os metabólitos 3-hidroxi apresentam 40 a 80% da potência do fármaco original. Em circunstâncias normais, os metabólitos não são formados em quantidades suficientes para produzir um grau significativo de bloqueio neuromuscular durante ou após a anestesia. Todavia, se o composto original for administrado durante vários dias no contexto da UTI, pode haver acúmulo do metabólito 3-hidroxi, causando paralisia prolongada, em virtude de sua meia-vida mais longa do que a do composto original. Os metabólitos remanescentes apresentam propriedades bloqueadoras neuromusculares mínimas.

Os relaxantes musculares esteroides de ação intermediária (p. ex., **vecurônio** e **rocurônio**) tendem a depender mais da excreção biliar ou do metabolismo hepático para a sua eliminação. Esses relaxantes musculares são mais utilizados em clínica do que os fármacos à base de esteroides de ação longa (p. ex., pancurônio).

O **atracúrio** (Figura 27-4) é um relaxante muscular não despolarizante da isoquinolina, de ação intermediária. Além de seu metabolismo hepático, o atracúrio é inativado por uma forma de degradação espontânea, conhecida como eliminação de Hofmann. Os principais produtos de degradação são a laudanosina e um ácido quaternário relacionado, ambos sem qualquer propriedade bloqueadora neuromuscular. A laudanosina



Tubocurarina



Atracúrio

FIGURA 27-4 Estruturas de dois fármacos bloqueadores neuromusculares derivados da isoquinolina. Esses agentes são relaxantes musculares não despolarizantes.

é lentamente metabolizada pelo fígado e apresenta uma meia-vida de eliminação mais longa (i.e., 150 minutos). Atravessa com facilidade a barreira hematencefálica e, em concentrações sanguíneas elevadas, pode causar convulsões e aumento na necessidade de anestésico volátil. Durante a anestesia cirúrgica, os níveis sanguíneos de laudanosina normalmente variam de 0,2 a 1 mcg/mL; entretanto, com infusões prolongadas de atracúrio na UTI, os níveis sanguíneos de laudanosina podem ultrapassar 5 mcg/mL.

O atracúrio tem vários estereoisômeros, e o potente isômero **cisatracúrio** tornou-se um dos relaxantes musculares mais usados na prática clínica. Embora se assemelhe ao atracúrio, o cisatracúrio depende menos da inativação hepática, produz menos laudanosina e tem menos tendência a liberar histamina. De uma perspectiva clínica, o cisatracúrio apresenta todas as vantagens do atracúrio, com menos efeitos colaterais. Por conseguinte, o cisatracúrio substituiu, em grande parte, o atracúrio na prática clínica.

O **mivacúrio**, outro composto da isoquinolina, tem o menor tempo de ação de todos os relaxantes musculares não despolarizantes (Tabela 27-1). O seu início de ação é significativamente mais lento do que o da succinilcolina. Além disso, a administração de uma dose mais alta para acelerar o início pode estar associada a uma liberação acentuada de histamina, resultando em hipotensão, rubor e broncospasmo. A depuração do mivacúrio pela colinesterase plasmática é rápida e independente do fígado ou do rim (Tabela 27-1). Todavia, como os pacientes portadores de insuficiência renal com frequência apresentam níveis plasmáticos diminuídos de colinesterase, a curta ação do mivacúrio pode ser prolongada em pacientes com comprometimento da função renal. Embora o mivacúrio não tenha mais uma aplicação clínica disseminada, um relaxante muscular não despolarizante da isoquinolina, de ação ultracurta, em fase de pesquisa, o gantacúrio, encontra-se em estudo clínico de fase 3.

O **gantacúrio** representa uma nova classe de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, denominados clorofumaratos ônio misto assimétricos. O fármaco é degradado não enzimaticamente por adução do aminoácido cisteína e hidrólise da ligação éster. Dados pré-clínicos e clínicos indicam que o gantacúrio tem rápido início de efeitos e tempo de ação previsível (muito curta, semelhante à da succinilcolina), que pode ser revertida com edrofônio ou administração de cisteína. Em doses acima de três vezes a ED_{95}, foi constatada a ocorrência de efeitos colaterais cardiovasculares, provavelmente devido à liberação de histamina. Não foi relatada a ocorrência de broncospasmo ou de vasoconstrição pulmonar no uso de doses mais altas.

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

A duração de ação extremamente curta da succinilcolina (5 a 10 minutos) deve-se à sua rápida hidrólise pela butirilcolinesterase e pseudocolinesterase no fígado e no plasma, respectivamente. O metabolismo pela colinesterase plasmática constitui a via predominante de eliminação da succinilcolina. Como a succinilcolina é metabolizada mais rapidamente do que o mivacúrio, sua ação é mais curta do que a do mivacúrio (Tabela 27-1). O principal metabólito da succinilcolina, a succinilmonocolina, é rapidamente degradado a ácido succínico e colina. Como a colinesterase plasmática tem uma enorme capacidade de hidrolisar a succinilcolina, apenas uma pequena porcentagem da dose intravenosa original alcança a junção

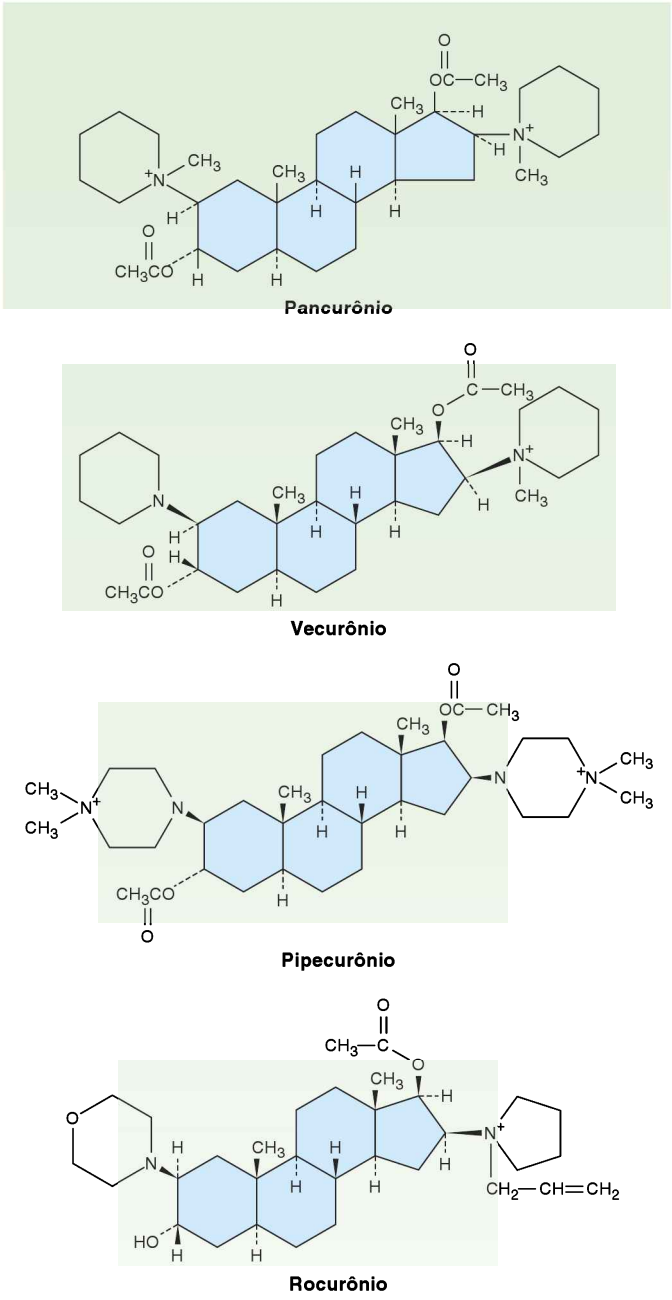


FIGURA 27-5 Estruturas de fármacos bloqueadores neuromusculares esteroides (núcleo esteroide em cor). Todos esses agentes são relaxantes musculares não despolarizantes.

neuromuscular. Além disso, como existe pouca ou nenhuma colinesterase plasmática na placa motora, o bloqueio induzido pela succinilcolina termina com a sua difusão da placa motora para o líquido extracelular. Por conseguinte, os níveis plasmáticos circulantes de colinesterase influenciam a duração de ação da succinilcolina ao determinar a quantidade do fármaco que alcança a placa motora.

O bloqueio neuromuscular produzido pela succinilcolina e pelo mivacúrio pode ser prolongado em pacientes com uma variante genética anormal da colinesterase plasmática. O *número de dibucaína* é uma medida da capacidade do indivíduo de metabolizar a succinilcolina e pode ser utilizado para identificar pacientes de alto risco. Nas condições padronizadas do teste, a dibucaína inibe em 80% a enzima normal e em apenas 20% a enzima anormal. Foram identificadas muitas variantes genéticas da colinesterase plasmática, embora as variantes relacionadas com a dibucaína sejam as mais importantes. Tendo em vista a raridade dessas variantes genéticas, o teste da colinesterase plasmática não constitui um procedimento clínico de rotina.

Mecanismo de ação

As interações de fármacos com o receptor de acetilcolina-canal da placa motora foram descritas em nível molecular. A Figura 27-6 ilustra vários modos de ação dos fármacos sobre o receptor.

A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

Todos os fármacos bloqueadores neuromusculares de uso atual nos EUA, à exceção da succinilcolina, são classificados como agentes não despolarizantes. Embora o seu uso clínico não seja mais disseminado, a ***d*-tubocurarina** é considerada o protótipo dos bloqueadores neuromusculares. Quando administrados em pequenas doses, os relaxantes musculares não despolarizantes atuam predominantemente no sítio receptor nicotínico, competindo com a acetilcolina. Os relaxantes não despolarizantes menos potentes (p. ex., rocurônio) são os que apresentam início mais rápido e ação mais curta. Em doses mais altas, os fármacos não despolarizantes podem entrar no poro do canal iônico (Figura 27-1), produzindo um bloqueio motor mais intenso. Essa ação enfraquece ainda mais a transmissão neuromuscular e diminui a capacidade dos inibidores da acetilcolinesterase (p. ex., neostigmina, edrofônio, piridostigmina) de antagonizar o efeito dos relaxantes musculares não despolarizantes.

Os relaxantes não despolarizantes também podem bloquear os canais de sódio pré-juncionais. Em consequência dessa ação, os relaxantes musculares interferem na mobilização da acetilcolina na terminação nervosa e causam desaparecimento gradual (Figura 27-7). Uma consequência da natureza superável do bloqueio pós-sináptico produzido pelos relaxantes musculares não despolarizantes é o fato de que a estimulação tetânica, ao liberar grandes quantidades de acetilcolina, é seguida de facilitação pós-tetânica transitória da força de contração (i.e., alívio do bloqueio). Uma importante consequência clínica desse princípio consiste na remoção do bloqueio residual por inibidores da colinesterase. As características de um bloqueio neuromuscular não despolarizante estão resumidas na Tabela 27-2 e na Figura 27-7.

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

1. Bloqueio de fase I (despolarizante) — A succinilcolina é o único fármaco bloqueador despolarizante clinicamente útil. Seus efeitos neuromusculares são iguais aos da acetilcolina, exceto pelo fato de a succinilcolina produzir um efeito mais longo na junção mioneural. A succinilcolina reage com o receptor nicotínico para abrir o canal e causar despolarização da placa motora, que, por sua vez, se propaga para as membranas adjacentes, causando contrações de unidades motoras musculares. Os dados obtidos de registros de canais individuais indicam que os bloqueadores despolarizantes podem penetrar no canal, produzindo uma "oscilação" prolongada da condutância iônica (Figura 27-8). Como a succinilcolina não é metabolizada efetivamente na sinapse, as membranas despolarizadas permanecem despolarizadas e não responsivas a impulsos

TABELA 27-1 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos bloqueadores neuromusculares

Fármaco	Eliminação	Depuração (mL/kg/min)	Tempo aproximado de ação (minutos)	Potência aproximada em relação à tubocurarina
Derivados da isoquinolina				
Atracúrio	Espontânea[1]	6,6	20-35	1,5
Cisatracúrio	Principalmente espontânea	5-6	25-44	1,5
Mivacúrio	ChE plasmática[2]	70-95	10-20	4
Tubocurarina	Rim (40%)	2,3-2,4	> 50	1
Derivados de esteroides				
Pancurônio	Rim (80%)	1,7-1,8	> 35	6
Rocurônio	Fígado (75-90%) e rim	2,9	20-35	0,8
Vecurônio	Fígado (75-90%) e rim	3-5,3	20-35	6
Agente despolarizante				
Succinilcolina	ChE plasmática[2] (100%)	> 100	< 8	0,4

[1] Hidrólise não enzimática e enzimática das ligações éster.

[2] Butirilcolinesterase (pseudocolinesterase).

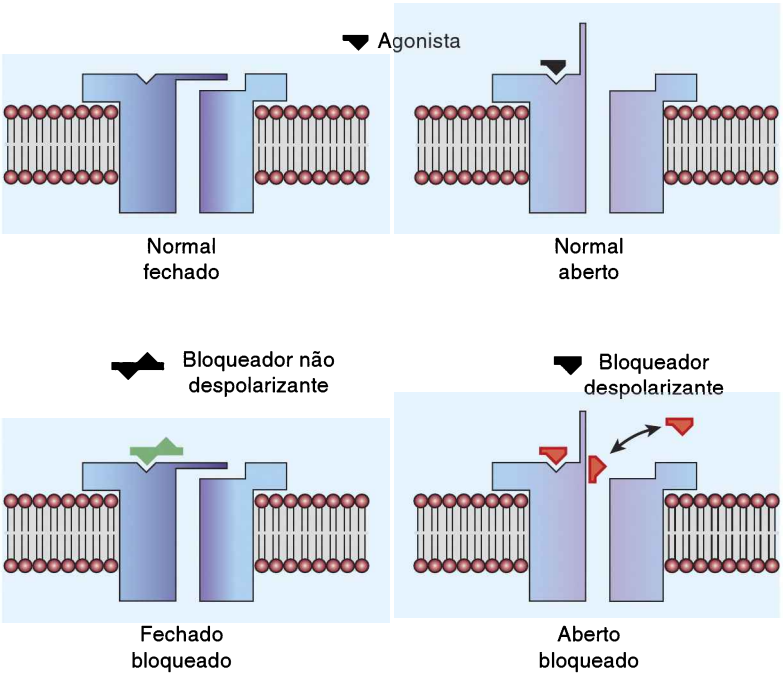


FIGURA 27-6 Diagrama esquemático das interações dos fármacos com o receptor de acetilcolina no canal da placa motora (as estruturas são puramente simbólicas). **Parte superior**: A ação do agonista normal, a acetilcolina, na abertura do canal. **Parte inferior, à esquerda**: O diagrama mostra um bloqueador não despolarizante, como, por exemplo, o rocurônio, impedindo a abertura do canal quando se liga ao receptor. **Parte inferior, à direita**: Um bloqueador despolarizante, como, por exemplo, a succinilcolina, ocupando o receptor e bloqueando o canal. O fechamento normal da comporta do canal é impedido, e o bloqueador pode deslocar-se rapidamente para dentro e para fora do poro. Os bloqueadores despolarizantes podem dessensibilizar a placa motora ao ocuparem o receptor e ao causarem despolarização persistente. Pode ocorrer um efeito adicional dos fármacos na placa motora por meio de alterações do ambiente lipídico que circunda o canal (não mostrado). Os anestésicos gerais e os alcoóis podem comprometer a transmissão neuromuscular por esse mecanismo.

TABELA 27-2 Comparação de um relaxante muscular não despolarizante típico (rocurônio) com um relaxante muscular despolarizante (succinilcolina)

		Succinilcolina	
	Rocurônio	Fase I	Fase II
Administração de tubocurarina	Aditiva	Antagonista	Aumentada[1]
Administração de succinilcolina	Antagonista	Aditiva	Aumentada[1]
Efeito da neostigmina	Antagonista	Aumentada[1]	Antagonista
Efeito excitatório inicial sobre o músculo esquelético	Nenhum	Fasciculações	Nenhum
Resposta a um estímulo tetânico	Não duradoura (desaparecimento gradual)	Duradoura[2] (sem desaparecimento gradual)	Não duradoura (desaparecimento gradual)
Facilitação pós-tetânica	Sim	Não	Sim
Taxa de recuperação	30-60 min[3]	4-8 min	> 20 min[3]

[1] Não se sabe se essa interação é aditiva ou sinérgica (superaditiva).

[2] A amplitude encontra-se diminuída, porém a resposta é duradoura.

[3] A taxa depende da dose e do bloqueio neuromuscular completo.

subsequentes (i.e., em um estado de bloqueio despolarizante). Além disso, como o acoplamento excitação-contração exige a repolarização [recarregamento ("*repriming*")] da placa motora e descargas repetidas para se manter a tensão muscular, ocorre paralisia flácida. Diferentemente dos fármacos não despolarizantes, esse denominado bloqueio de fase I (despolarizante) é aumentado, e não revertido, por inibidores da colinesterase.

As características do bloqueio neuromuscular despolarizante estão resumidas na Tabela 27-2 e na Figura 27-7.

***2. Bloqueio de fase II (dessensibilizante)* —** Com exposição contínua à succinilcolina, a despolarização inicial da placa motora diminui, e a membrana torna-se repolarizada. A despeito dessa repolarização, a membrana não pode ser novamente despolarizada com facilidade, visto que está *dessensibilizada*. O mecanismo envolvido nessa fase de dessensibilização não está bem esclarecido, porém algumas evidências indicam que o bloqueio do canal pode tornar-se mais importante do que a ação agonista no receptor durante a fase II da ação bloqueadora neuromuscular

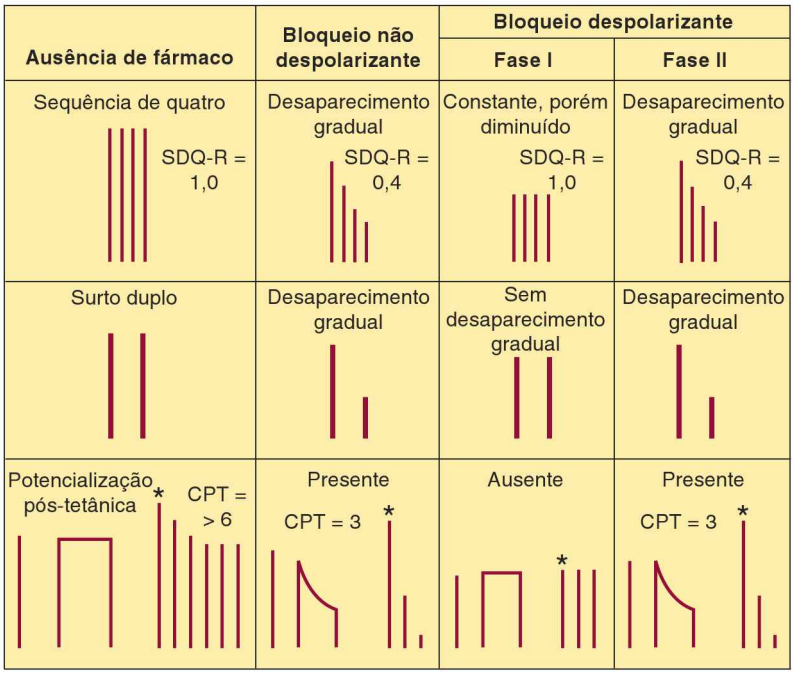


FIGURA 27-7 Respostas de contração muscular a diferentes padrões de estimulação nervosa usados na monitoração do relaxamento do músculo esquelético. São mostradas as alterações produzidas por um bloqueador não despolarizante e pelo bloqueio despolarizante e dessensibilizante da succinilcolina. No padrão de sequência de quatro (SDQ), são aplicados quatro estímulos em 2 Hz. A razão SDQ (SDQ-R) é calculada a partir da força da quarta contração dividida pela força da primeira. No padrão de surto duplo, são aplicados três estímulos em 50 Hz, seguidos de um período de repouso de 700 ms, com repetição do processo. No padrão de potencialização pós-tetânica, aplica-se uma estimulação de 50 Hz de vários segundos, seguida de repouso de vários segundos e, em seguida, de estímulos isolados em uma taxa lenta (p. ex., 0,5 Hz). O número de contrações pós-tetânicas detectáveis é a contagem pós-tetânica (CPT).*, primeira contração pós-tetânica.

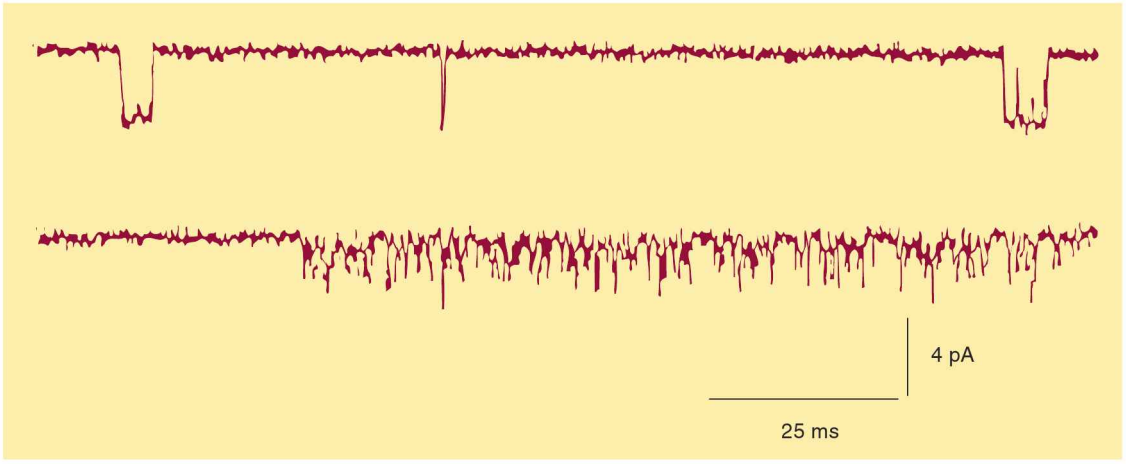


FIGURA 27-8 Ação da succinilcolina sobre correntes do receptor da placa motora de um único canal no músculo de rã. As correntes através de um único canal de AChR foram registradas utilizando-se a técnica de fixação de placas. O traçado superior foi registrado na presença de uma baixa concentração de succinilcolina; as deflexões inferiores representam as aberturas do canal e a passagem de corrente internamente dirigida (despolarizante). O traçado inferior foi registrado na presença de uma concentração muito mais alta de succinilcolina e mostra a "oscilação" prolongada do canal, à medida que ele se abre e fecha repetidamente ou é "ligado" pelo fármaco. (Reproduzida, com autorização, de Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D: The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol [Lond] 1990;428:155.)

da succinilcolina. Independentemente do mecanismo envolvido, os canais comportam-se como se estivessem em um estado de fechamento prolongado (Figura 27-7). Depois, na fase II, as características do bloqueio são quase idênticas àquelas de um bloqueio não despolarizante (i.e., resposta de contração não duradoura a um estímulo tetânico) (Figura 27-7), com possível reversão por inibidores da acetilcolinesterase.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Paralisia do músculo esquelético

Antes da introdução dos fármacos bloqueadores neuromusculares, o relaxamento profundo do músculo esquelético para operações intracavitárias só podia ser obtido pela produção de níveis de anestesia volátil (inalatórios) profundos o suficiente para provocar efeitos depressores sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. O uso adjuvante de fármacos bloqueadores neuromusculares tornou possível a obtenção de um relaxamento muscular adequado para todos os tipos de procedimentos cirúrgicos, sem os efeitos depressores cardiorrespiratórios produzidos pela anestesia profunda.

Avaliação da transmissão neuromuscular

A monitoração do efeito dos relaxantes musculares durante a cirurgia (e durante a recuperação após a administração de inibidores da colinesterase) envolve o uso de um dispositivo que produz estimulação elétrica transdérmica de um dos nervos periféricos para a mão ou para os músculos faciais, com registro das contrações produzidas (i.e., respostas de contração). As respostas motoras a diferentes padrões de estimulação dos nervos periféricos podem ser registradas no centro cirúrgico durante o procedimento (Figura 27-7). Os três padrões usados com mais frequência são os seguintes: (1) estimulação de contração espasmódica única; (2) estimulação de sequência de quatro (SDQ); (3) estimulação tetânica. Dispõe-se também de duas modalidades mais recentes de monitoramento da transmissão neuromuscular: a estimulação de duplo surto e a contagem pós-tetânica.

Com a estimulação de contração espasmódica única, aplica-se um único estímulo elétrico supramáximo a um nervo periférico, em frequências de 0,1 Hz e 1,0 Hz. A maior frequência é muitas vezes utilizada durante a indução e a reversão para determinar de modo mais acurado o efeito máximo do fármaco. A estimulação de SDQ envolve quatro estímulos supramáximos sucessivos aplicados a intervalos de 0,5 segundo (2 Hz). Cada estímulo na SDQ provoca contração do músculo, e a magnitude relativa da resposta da quarta contração, em comparação com a primeira, fornece a razão SDQ. Com um bloqueio despolarizante, todas as quatro contrações espasmódicas são reduzidos de uma maneira relacionada com a dose. Com um bloqueio não despolarizante, a razão SDQ diminui ("desaparece gradualmente") e é inversamente proporcional ao grau de bloqueio. Durante a recuperação do bloqueio não despolarizante, a magnitude do desaparecimento gradual diminui, e a razão SDQ aproxima-se de 1,0. A recuperação para uma razão SDQ superior a 0,5 normalmente é necessária para a restauração da ventilação espontânea. Entretanto, para uma recuperação clínica completa de um bloqueio não despolarizante, considera-se a necessidade de uma SDQ superior a 0,9. O desaparecimento gradual da resposta de SDQ após a administração de succinilcolina indica o desenvolvimento de um bloqueio de fase II.

A estimulação tetânica consiste na aplicação muito rápida (30 a 100 Hz) de estímulos elétricos durante vários segundos. Durante um bloqueio neuromuscular não despolarizante (e um bloqueio de fase II após a administração de succinilcolina), a resposta não é duradoura, e observa-se o desaparecimento gradual das respostas de contração espasmódica. Esse desaparecimento gradual da resposta à estimulação tetânica normalmente é considerado um evento pré-sináptico. Entretanto, o grau de desaparecimento gradual depende principalmente do grau de bloqueio neuromuscular. Durante um bloqueio não despolarizante

parcial, a estimulação nervosa tetânica é seguida de aumento na resposta de contração espasmódica pós-tetânica, a denominada facilitação pós-tetânica da transmissão neuromuscular. Durante o bloqueio neuromuscular intenso, não há nenhuma resposta à estimulação tetânica ou pós-tetânica. À medida que a intensidade do bloqueio diminui, a resposta à estimulação da contração espasmódica pós-tetânica reaparece. O tempo de reaparecimento da primeira resposta à estimulação de SDQ está relacionado com a contagem pós-tetânica e reflete a duração do bloqueio neuromuscular profundo (clínico). Para se determinar a contagem pós-tetânica, são aplicados 5 segundos de tetania em 50 Hz, seguidos de 3 segundos de repouso e, a seguir, de pulsos de 1 Hz durante cerca de 10 segundos (10 pulsos). A contagem de contrações espasmódicas do músculo fornece uma estimativa da profundidade do bloqueio. Por exemplo, uma contagem pós-tetânica de 2 sugere ausência de resposta de contração espasmódica (por SDQ) durante cerca de 20 a 30 minutos, enquanto uma contagem pós-tetânica de 5 correlaciona-se com uma ausência de resposta de contração tetânica (por SDQ) de cerca de 10 a 15 minutos (Figura 27-7, painel inferior).

O padrão de estimulação de duplo surto constitui uma forma mais recente de estimulação nervosa elétrica, desenvolvida com a finalidade de possibilitar a detecção manual de bloqueio neuromuscular residual quando não é possível registrar as respostas a uma estimulação isolada de contração espasmódica, SDQ ou estimulação tetânica. Nesse padrão, são aplicados três estímulos nervosos em 50 Hz, seguidos de um período de repouso de 700 ms e, em seguida, dois ou três estímulos adicionais em 50 Hz. É mais fácil detectar o desaparecimento gradual das respostas à estimulação de duplo surto do que à estimulação da SDQ. A ausência de desaparecimento gradual na resposta à estimulação de duplo surto implica que não há bloqueio neuromuscular residual clinicamente significativo.

A abordagem-padrão usada para monitoramento dos efeitos clínicos dos relaxantes musculares durante a cirurgia consiste em utilizar um dispositivo de estimulação de nervo periférico para produzir respostas motoras, as quais são visualmente observadas pelo anestesista. Uma abordagem mais quantitativa da monitoração neuromuscular envolve o uso de aceleromiografia ou transdução de força para medir a resposta produzida (i.e., movimento) do polegar à estimulação de SDQ sobre o nervo ulnar no punho.

A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

Durante a anestesia, a administração de tubocurarina, 0,1 a 0,4 mg/kg por via IV, de início provoca fraqueza motora; em seguida, os músculos esqueléticos tornam-se flácidos e não excitáveis à estimulação elétrica (Figura 27-9). Em geral, os músculos mais volumosos (p. ex., abdominais, do tronco, paraespinal, do diafragma) são mais resistentes ao bloqueio neuromuscular e recuperam-se com mais rapidez do que os músculos de menor volume (p. ex., da face, dos pés e das mãos). O diafragma é habitualmente o último músculo a ser paralisado. Pressupondo-se que a ventilação seja adequadamente mantida, não ocorre nenhum efeito adverso. Quando a administração de relaxantes musculares é interrompida, a recuperação dos músculos ocorre habitualmente na sequência inversa, sendo o diafragma o primeiro a recuperar a função. O efeito farmacológico da tubocurarina, em uma dose de 0,3 mg/kg IV, dura habitualmente 45 a 60 minutos. Entretanto, evidências sutis de paralisia muscular residual detectada com monitor neuromuscular podem persistir por mais uma hora, aumentando a probabilidade de desfechos adversos, como, por exemplo, aspiração e diminuição do impulso hipóxico. A potência e a duração de ação dos outros fármacos não despolarizantes são apresentadas na Tabela 27-1. Além da duração de ação, a propriedade mais importante que diferencia os relaxantes não despolarizantes é o tempo de início do efeito bloqueador, que determina a rapidez com que se pode intubar a traqueia do paciente. Entre os fármacos não despolarizantes disponíveis, o rocurônio é o que apresenta início de ação mais rápido (60 a 120 segundos).

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

Após a administração de succinilcolina, na dose de 0,75 a 1,5 mg/kg IV, são observadas fasciculações musculares transitórias no tórax e no abdome em 30 segundos, embora a anestesia geral e a administração prévia de uma pequena dose de um relaxante muscular não despolarizante tenham tendência a atenuá-las. Com o rápido desenvolvimento da paralisia (< 90 segundos), os músculos dos braços, do pescoço e das pernas são os primeiros a relaxar, seguidos dos músculos respiratórios. Em consequência da rápida hidrólise da succinilcolina pela colinesterase no plasma (e no fígado), a duração do bloqueio neuromuscular é, normalmente, de menos de 10 minutos (Tabela 27-1).

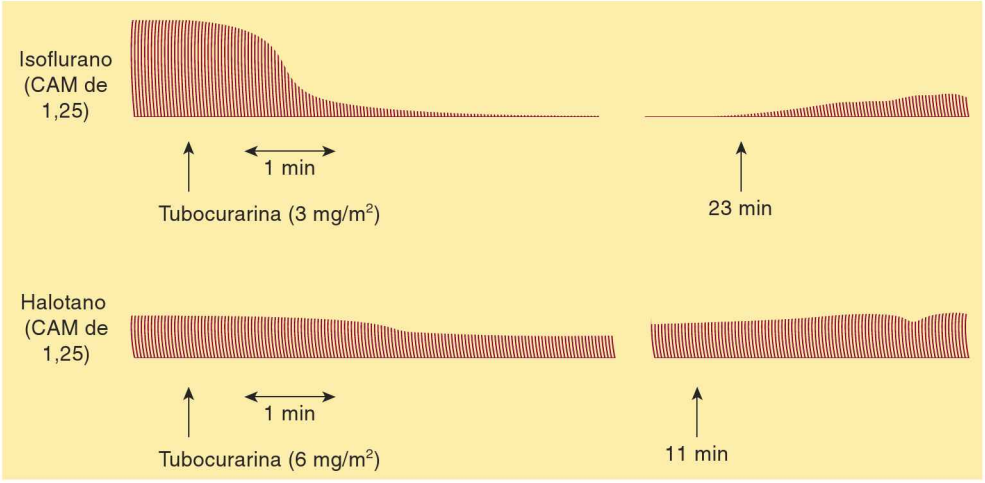


FIGURA 27-9 Bloqueio neuromuscular pela tubocurarina durante níveis equivalentes de anestesia com isoflurano e halotano em pacientes. O isoflurano aumenta muito mais o bloqueio do que o halotano.

Efeitos cardiovasculares

O vecurônio, o cisatracúrio e o rocurônio exercem efeitos cardiovasculares mínimos ou nenhum efeito. Os outros relaxantes musculares não despolarizantes (i.e., pancurônio, atracúrio, mivacúrio) produzem efeitos cardiovasculares, mediados por receptores autônomos ou de histamina (Tabela 27-3). A tubocurarina e, em menor grau, a metocurina, o mivacúrio e o atracúrio podem produzir hipotensão em consequência da liberação sistêmica de histamina, e, com a administração de doses maiores, há possibilidade de bloqueio ganglionar com o uso de tubocurarina e de metocurina. A pré-medicação com um agente anti-histamínico atenua a hipotensão induzida pela tubocurarina e pelo mivacúrio. O pancurônio provoca aumento moderado da frequência cardíaca e aumento menor do débito cardíaco, com pouca ou nenhuma alteração na resistência vascular sistêmica. Embora a taquicardia induzida pelo pancurônio seja causada principalmente por uma ação vagolítica, a liberação de norepinefrina das terminações nervosas adrenérgicas e o bloqueio da captação neuronal da norepinefrina (noradrenalina) podem constituir mecanismos secundários. O broncospasmo pode ser produzido por bloqueadores neuromusculares que liberam histamina (p. ex., mivacúrio), porém a inserção de um tubo endotraqueal constitui a causa mais comum de broncospasmo após a indução da anestesia geral.

A succinilcolina pode provocar arritmias cardíacas quando administrada durante a anestesia com halotano. O fármaco estimula os receptores colinérgicos autônomos, inclusive os receptores nicotínicos nos gânglios tanto simpáticos quanto parassimpáticos e os receptores muscarínicos no coração (p. ex., nodo sinusal). As respostas inotrópicas e cronotrópicas negativas à succinilcolina podem ser atenuadas pela administração de um agente anticolinérgico (p. ex., glicopirrolato, atropina). Com grandes doses de succinilcolina, podem ser observados efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos. Por outro lado, a bradicardia tem sido observada repetidamente quando se administra uma segunda dose de succinilcolina em menos de 5 minutos após a dose inicial. Essa bradicardia transitória pode ser evitada pela administração de tiopental, atropina, bloqueadores ganglionares e até mesmo pelo pré-tratamento com uma pequena dose de relaxante muscular não despolarizante (p. ex., pancurônio). Os efeitos diretos sobre o miocárdio, o aumento da estimulação muscarínica e a estimulação ganglionar contribuem para essa resposta de bradicardia.

Outros efeitos colaterais do bloqueio despolarizante

A. Hiperpotassemia

Os pacientes com queimaduras, lesão nervosa ou doença neuromuscular, traumatismo cranioencefálico fechado e outros traumatismos podem responder à succinilcolina com a liberação de potássio no sangue, que, em raras ocasiões, resulta em parada cardíaca.

B. Elevação da pressão intraocular

A administração de succinilcolina pode estar associada ao rápido início de aumento da pressão intraocular (< 60 segundos), que alcança um máximo dentro de 2 a 4 minutos, com declínio depois de 5 minutos. O mecanismo pode envolver a contração tônica das miofibrilas ou a dilatação transitória dos vasos sanguíneos coroidais oculares. Apesar da elevação da pressão intraocular, o uso da succinilcolina para operações oftalmológicas não está contraindicado, a não ser que a câmara anterior esteja aberta ("globo ocular aberto") devido a traumatismo.

C. Elevação da pressão intragástrica

Em pacientes com massa muscular muito desenvolvida, as fasciculações associadas à succinilcolina podem causar aumento da pressão intragástrica, que varia de 5 a 40 cm H_2O, aumentando o risco de regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico. Essa complicação tende a ocorrer em pacientes com esvaziamento gástrico tardio (p. ex., pacientes com diabetes), lesão traumática (p. ex., caso de emergência), disfunção esofágica e obesidade mórbida.

D. Dor muscular

As mialgias constituem uma queixa pós-operatória comum em pacientes com massa muscular muito desenvolvida, bem como naqueles que recebem grandes doses (> 1,5 mg/kg) de succinilcolina.

TABELA 27-3 Efeitos dos fármacos bloqueadores neuromusculares sobre outros tecidos

Fármaco	Efeito sobre os gânglios autônomos	Efeitos sobre os receptores muscarínicos cardíacos	Tendência a causar liberação de histamina
Derivados da isoquinolina			
Atracúrio	Nenhum	Nenhum	Leve
Cisatracúrio	Nenhum	Nenhum	Nenhuma
Mivacúrio	Nenhum	Nenhum	Moderada
Tubocurarina	Bloqueio fraco	Nenhum	Moderada
Derivados de esteroides			
Pancurônio	Nenhum	Bloqueio moderado	Nenhuma
Rocurônio[1]	Nenhum	Leve	Nenhuma
Vecurônio	Nenhum	Nenhum	Nenhuma
Outros agentes			
Galamina	Nenhum	Bloqueio forte	Nenhuma
Succinilcolina	Estimulação	Estimulação	Leve

[1] Foram relatadas reações alérgicas.

É difícil estabelecer a verdadeira incidência das mialgias relacionadas com fasciculações musculares, devido a fatores que produzem confusão, inclusive a técnica anestésica, o tipo de cirurgia e o posicionamento do paciente durante a operação. Todavia, foi relatado que a incidência de mialgias varia de menos de 1 a 20%. Ocorrem com mais frequência em pacientes ambulatoriais do que em acamados. Acredita-se que a dor seja secundária às contrações dessincronizadas das fibras musculares adjacentes imediatamente antes do início da paralisia. Todavia, existem controvérsias quanto ao fato de a incidência da dor muscular após a administração de succinilcolina ser realmente maior do que após o uso de relaxantes musculares não despolarizantes, quando são considerados outros fatores potencialmente confusos.

Interações com outros fármacos

A. Anestésicos

Os anestésicos inalatórios (voláteis) potencializam o bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não despolarizantes de modo dependente da dose. Entre os anestésicos gerais estudados, os anestésicos inalatórios aumentam os efeitos dos relaxantes musculares na seguinte ordem: isoflurano (maior); sevoflurano, desflurano, enflurano e halotano; óxido nitroso (menor) (Figura 27-9). Os fatores mais importantes envolvidos nessa interação são os seguintes: (1) depressão do sistema nervoso em locais proximais à junção neuromuscular (i.e., SNC); (2) aumento do fluxo sanguíneo muscular (i.e., devido à vasodilatação periférica produzida por anestésicos voláteis), possibilitando que uma maior fração do relaxante muscular injetado alcance a junção neuromuscular; (3) diminuição da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização.

Uma rara interação da succinilcolina com anestésicos voláteis resulta em **hipertermia maligna**, uma condição causada pela liberação anormal de cálcio das reservas no músculo esquelético. Essa condição é tratada com dantroleno e discutida adiante, em "Fármacos espasmolíticos", bem como no Capítulo 16.

B. Antibióticos

Inúmeros relatos descreveram um aumento do bloqueio neuromuscular por antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos). Foi constatado que muitos dos antibióticos causam depressão da liberação induzida de acetilcolina, semelhante àquela produzida pela administração de magnésio. O mecanismo desse efeito pré-juncional parece consistir no bloqueio de canais de cálcio do tipo P específicos na terminação nervosa motora.

C. Anestésicos locais e agentes antiarrítmicos

Quando administrados em pequenas doses, os anestésicos locais podem deprimir a potencialização pós-tetânica por meio de um efeito neural pré-juncional. Em grandes doses, os anestésicos locais podem bloquear a transmissão neuromuscular. Quando administrados em doses mais altas, os anestésicos locais bloqueiam as contrações musculares induzidas pela acetilcolina em decorrência do bloqueio dos canais iônicos dos receptores nicotínicos. Experimentalmente, é possível demonstrar efeitos semelhantes com o uso de agentes antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio, como a quinidina. Entretanto, nas doses usadas para arritmias cardíacas, essa interação tem pouco ou nenhum significado clínico. Concentrações mais elevadas de bupivacaína (0,75%) têm sido associadas a arritmias cardíacas, independentemente do relaxante muscular administrado.

D. Outros fármacos bloqueadores neuromusculares

O efeito despolarizante da succinilcolina na placa motora pode ser antagonizado pela administração de uma pequena dose de bloqueador não despolarizante. Para evitar as fasciculações associadas à administração de succinilcolina, pode-se utilizar uma pequena dose não paralisante de um fármaco não despolarizante antes da succinilcolina (p. ex., *d*-tubocurarina, 2 mg IV, ou pancurônio, 0,5 mg IV). Embora reduza as fasciculações e as mialgias pós-operatórias, essa dose pode aumentar a quantidade de succinilcolina necessária ao relaxamento em 50 a 90% e produzir uma sensação de fraqueza no paciente consciente. Por conseguinte, a "pré-curarização" antes da administração de succinilcolina deixou de ser amplamente praticada.

Efeitos da doença e do envelhecimento sobre a resposta neuromuscular

Várias doenças podem diminuir ou aumentar o bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não despolarizantes. A miastenia *gravis* aumenta o bloqueio neuromuscular produzido por esses fármacos. A idade avançada está associada a uma duração de ação prolongada dos relaxantes não despolarizantes em consequência da depuração diminuída dos fármacos pelo fígado e pelos rins. Em consequência, a dose dos fármacos bloqueadores neuromusculares deve ser reduzida em pacientes idosos (> 70 anos de idade).

Por outro lado, os pacientes com queimaduras graves e aqueles com doença do neurônio motor superior mostram-se resistentes aos relaxantes musculares não despolarizantes. Essa dessensibilização provavelmente é causada pela proliferação de receptores extrajuncionais, que resulta na necessidade de um aumento da dose do relaxante não despolarizante para bloqueio de um número suficiente de receptores.

Reversão do bloqueio neuromuscular não despolarizante

Os inibidores da colinesterase antagonizam efetivamente o bloqueio neuromuscular causado por agentes não despolarizantes. Sua farmacologia geral é discutida no Capítulo 7. A **neostigmina** e **piridostigmina** antagonizam o bloqueio neuromuscular não despolarizante, visto que aumentam a disponibilidade de acetilcolina na placa motora, principalmente pela inibição da acetilcolinesterase. Esses inibidores da colinesterase também aumentam, em menor grau, a liberação do transmissor da terminação nervosa motora. Em contrapartida, o **edrofônio** antagoniza o bloqueio neuromuscular exclusivamente ao inibir a atividade da acetilcolinesterase. O edrofônio apresenta um início de ação mais rápido, porém pode ser menos efetivo do que a neostigmina na reversão dos efeitos dos bloqueadores não despolarizantes na presença de bloqueio neuromuscular de grau profundo. Essas diferenças são importantes para determinar a recuperação do *bloqueio residual*, isto é, o bloqueio neuromuscular que permanece após o término da cirurgia e a transferência do paciente para a sala de recuperação. O bloqueio residual não suspeito pode resultar em hipoventilação, levando à hipoxia e até mesmo à apneia, sobretudo se o paciente tiver recebido medicações depressoras centrais durante o período inicial de recuperação.

Como o mivacúrio é metabolizado pela colinesterase plasmática, a sua interação com os fármacos de reversão anticolinesterásicos é menos previsível. Por um lado, o bloqueio neuromuscular

é antagonizado, devido ao aumento das concentrações de acetilcolina na sinapse. Por outro lado, a concentração de mivacúrio pode ser mais alta, devido à degradação diminuída do próprio relaxante muscular pela colinesterase plasmática.

O sugamadex é um novo agente de reversão aprovado na Europa, mas que ainda não teve aprovação para uso nos EUA. Trata-se de uma γ-ciclodextrana modificada, que se liga com firmeza ao rocurônio, em uma razão de 1:1. Por meio de sua ligação ao rocurônio plasmático, o sugamadex diminui a concentração plasmática de rocurônio livre e estabelece um gradiente de concentração para a difusão do rocurônio da junção neuromuscular de volta à circulação, onde se liga rapidamente ao sugamadex livre.

A dose ideal de sugamadex necessária para se obter reversão adequada do agente bloqueador neuromuscular ainda não foi estabelecida definitivamente. Estudos clínicos sobre sua segurança e eficácia empregaram doses de 0,5 a 16 mg/kg. A partir de 2 mg/kg, o sugamadex reverte o rocurônio de forma dependente da dose com velocidade e eficácia crescente. Esses estudos clínicos não relataram qualquer diferença na prevalência de efeitos adversos do sugamadex, placebo e neostigmina. Os dados precisam ser confirmados em estudos clínicos de maior porte, em particular o potencial de o fármaco produzir reações alérgicas ou de hipersensibilidade.

O complexo sugamadex-rocurônio geralmente é excretado de modo inalterado na urina em 24 horas em pacientes com função renal normal. Nos pacientes com insuficiência renal, a eliminação urinária completa pode exigir muito mais tempo. Todavia, devido à forte formação do complexo com o rocurônio, não foi observado qualquer sinal de recorrência do bloqueio neuromuscular no decorrer de até 48 horas após a sua administração a tais pacientes.

Serão necessários estudos adicionais em larga escala para se avaliar a eficácia, a segurança e a depuração do sugamadex em populações de pacientes com vários graus de insuficiência renal.

Usos de fármacos bloqueadores neuromusculares

A. Relaxamento cirúrgico

Uma das aplicações mais importantes dos bloqueadores neuromusculares consiste em facilitar a cirurgia intracavitária, particularmente nos procedimentos intra-abdominais e intratorácicos.

B. Intubação traqueal

No relaxamento dos músculos da faringe e da laringe, os fármacos bloqueadores neuromusculares facilitam a laringoscopia e a colocação de tubo endotraqueal. A colocação de um tubo traqueal assegura uma via respiratória adequada e minimiza o risco de aspiração pulmonar durante a anestesia geral.

C. Controle da ventilação

Em pacientes em estado crítico que apresentam insuficiência ventilatória de várias causas (p. ex., broncospasmo grave, pneumonia, doença obstrutiva crônica das vias respiratórias), pode ser necessário controlar a ventilação para proporcionar uma troca gasosa adequada e impedir a ocorrência de atelectasia. Na UTI, os fármacos bloqueadores neuromusculares com frequência são administrados para reduzir a resistência da parede torácica (i.e., a fim de melhorar a complacência torácica) e a ventilação espontânea ineficaz em pacientes intubados.

D. Tratamento das convulsões

Em certas ocasiões, são utilizados fármacos bloqueadores neuromusculares (i.e., succinilcolina) para atenuar as manifestações periféricas (motoras) das convulsões associadas ao estado de mal epiléptico ou à toxicidade dos anestésicos locais. Embora essa abordagem seja efetiva na eliminação das manifestações musculares das crises convulsivas, não tem nenhum efeito sobre os processos centrais, visto que os fármacos bloqueadores neuromusculares não atravessam a barreira hematencefálica.

■ FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS

A espasticidade caracteriza-se por um aumento dos reflexos de estiramento tônicos e por espasmos dos músculos flexores (i.e., aumento do tônus muscular basal), acompanhados de fraqueza muscular. Com frequência, está associada a lesão espinal, paralisia cerebral, esclerose múltipla e acidente vascular encefálico. Essas condições com frequência envolvem uma função anormal do intestino e da bexiga, bem como o músculo esquelético. Os mecanismos subjacentes à espasticidade clínica parecem envolver não apenas o próprio arco reflexo de estiramento, mas também centros superiores do SNC (i.e., lesão do neurônio motor superior), com lesão das vias descendentes da medula espinal, resultando em hiperexcitabilidade dos motoneurônios α na medula espinal. A terapia farmacológica pode melhorar alguns dos sintomas da espasticidade ao modificar o arco reflexo de estiramento ou ao interferir diretamente no músculo esquelético (i.e., no acoplamento de excitação-contração). Os componentes importantes envolvidos nesses processos estão ilustrados na Figura 27-10.

Os fármacos que modificam esse arco reflexo podem modular sinapses excitatórias ou inibitórias (ver Capítulo 21). Por conseguinte, para a redução do reflexo de estiramento hiperativo, é desejável que se diminua a atividade das fibras Ia que excitam o motoneurônio primário ou que se aumente a atividade dos neurônios internunciais inibitórios. Essas estruturas são apresentadas de modo mais detalhado na Figura 27-11.

Para o tratamento dessas condições de tônus excessivo do músculo esquelético, foram usados diversos agentes farmacológicos, descritos como depressores do arco reflexo "polissináptico" espinal [p. ex., barbitúricos (fenobarbital) e éteres de glicerol (mefenesina)]. Todavia, conforme ilustrado na Figura 27-11, a depressão inespecífica das sinapses envolvidas no reflexo de estiramento pode reduzir a atividade inibitória GABAérgica desejada, bem como a transmissão glutamatérgica excitatória. Os fármacos atualmente disponíveis podem proporcionar alívio significativo dos espasmos musculares dolorosos, porém são menos efetivos para uma melhoria significativa da função (p. ex., mobilidade e retorno ao trabalho).

DIAZEPAM

Conforme descrito no Capítulo 22, os benzodiazepínicos facilitam a ação do GABA no SNC. O diazepam atua nas sinapses $GABA_A$, e a sua ação na redução da espasticidade é, pelo menos em parte, mediada na medula espinal, por ser pouco efetivo em pacientes com transecção da medula. Embora possa ser usado em pacientes com espasmo muscular de quase qualquer origem (incluindo traumatismo muscular local), o diazepam também

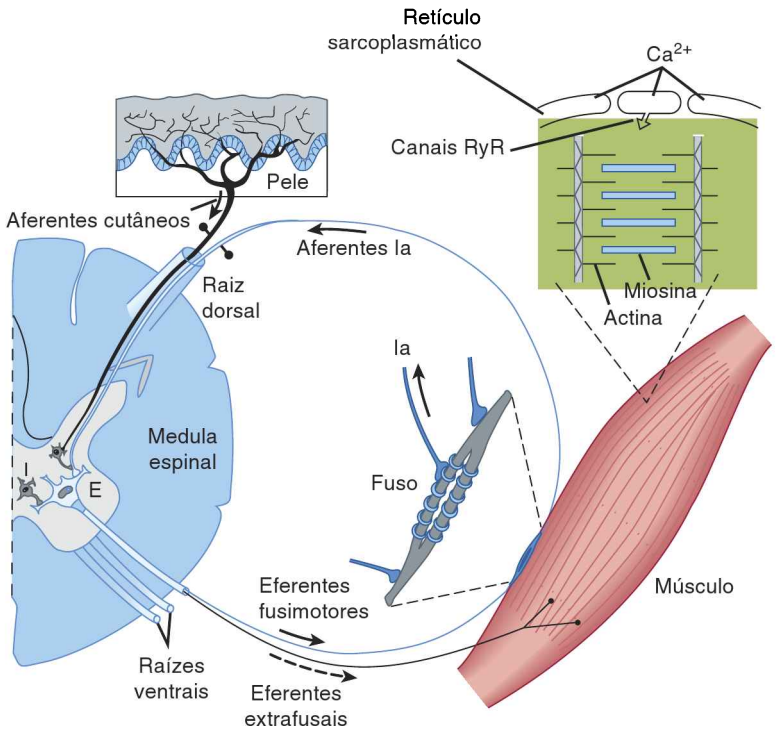
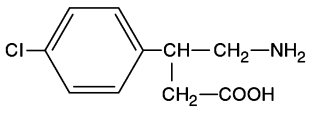


FIGURA 27-10 Diagrama das estruturas envolvidas no arco reflexo de estiramento. *I* indica um interneurônio inibitório; *E* indica uma terminação pré-sináptica excitatória; Ia, é uma fibra aferente intrafusal primária; Ca^{2+} indica o cálcio ativador armazenado no retículo sarcoplasmático do músculo esquelético; canais de RyR indicam os canais de liberação de Ca^{2+}. (Reproduzida, com autorização, de Young RR, Delwaide PJ: Drug therapy:Spasticity. N Engl J Med 1981;304:28.)

produz sedação nas doses necessárias para se reduzir o tônus muscular. A dose inicial é de 4 mg/dia, aumentada gradualmente até o máximo de 60 mg/dia. Outros benzodiazepínicos têm sido usados como espasmolíticos (p. ex., midazolam), porém a experiência clínica com esses fármacos é limitada.

BACLOFENO

O baclofeno (*p*-clorofenil-GABA) foi desenvolvido para ser um agente GABA mimético atípico por via oral e um agonista dos receptores $GABA_B$. A ativação desses receptores pelo baclofeno resulta em hiperpolarização, provavelmente devido ao aumento da condutância do K^+ (ver Figura 24-2). Foi sugerido que a hiperpolarização provoca inibição pré-sináptica ao reduzir o influxo de cálcio (Figura 27-11) e diminui a liberação de transmissores excitatórios tanto no cérebro quanto na medula espinal. O baclofeno também pode reduzir a dor em pacientes com espasticidade, talvez ao inibir a liberação da substância P (neurocinina-1) na medula espinal.



Baclofeno

O baclofeno é pelo menos tão efetivo quanto o diazepam na redução da espasticidade e provoca menos sedação. Além disso, não diminui tanto a força muscular geral quanto o dantroleno. Sofre absorção rápida e completa após administração oral e apresenta uma meia-vida plasmática de 3 a 4 horas. A dose inicial é de 15 mg, duas vezes ao dia, aumentada, quando tolerada, até 100 mg ao dia. Os efeitos colaterais desse fármaco incluem sonolência; todavia, os pacientes tornam-se tolerantes ao efeito sedativo com a administração crônica. Foi relatado aumento da atividade convulsiva em pacientes epilépticos. Por conseguinte, a suspensão do baclofeno deve ser efetuada muito lentamente.

Os estudos realizados confirmaram que a administração intratecal de baclofeno pode controlar a espasticidade grave e a dor muscular que não responde à medicação por outras vias de administração. Devido à saída precária do baclofeno da medula espinal, os sintomas periféricos são raros. Por conseguinte, o indivíduo pode tolerar concentrações centrais mais elevadas do fármaco. Há possibilidade de tolerância parcial ao efeito do fármaco depois de vários meses de terapia; todavia, essa tolerância pode ser superada com ajuste da dose para se manter o efeito benéfico. Foi descrita a ocorrência de sonolência excessiva, depressão respiratória e até mesmo coma. Embora a principal desvantagem de tal abordagem terapêutica seja a dificuldade de manter o cateter no espaço subaracnoide para a administração do fármaco, com risco de síndrome de abstinência aguda se houver interrupção do tratamento, a terapia intratecal a longo prazo com baclofeno pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com distúrbios espásticos graves.

O baclofeno por via oral foi estudado em várias outras condições clínicas, incluindo pacientes com dor lombar refratária. Os estudos preliminares sugerem que o baclofeno pode ser efetivo na redução do desejo compulsivo de alcoólicos em recuperação (ver Capítulo 32). Por fim, foi sustentado que esse fármaco tem eficácia na prevenção das cefaleias da enxaqueca em alguns pacientes.

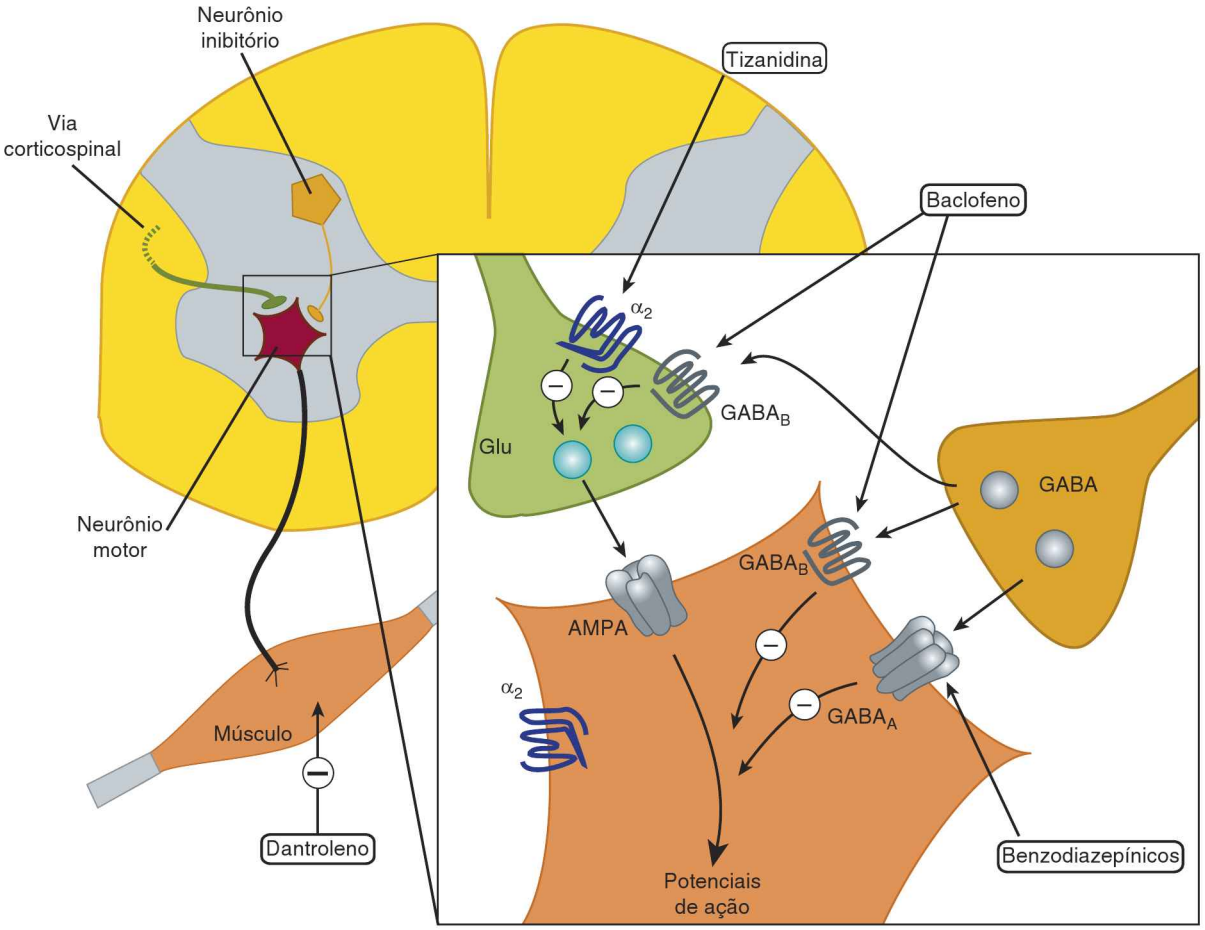


FIGURA 27-11 Locais postulados de ação espasmolítica da tizanidina (α_2), dos benzodiazepínicos ($GABA_A$) e do baclofeno ($GABA_B$) na medula espinal. A tizanidina também pode exercer um efeito inibitório pós-sináptico. O dantroleno atua sobre o retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Glu, neurônio glutamatérgico.

TIZANIDINA

Conforme assinalado no Capítulo 11, os α_2-agonistas, como a clonidina e outros compostos imidazolínicos, exercem uma variedade de efeitos sobre o SNC que ainda não estão de todo elucidados. Entre esses efeitos, destaca-se a capacidade de reduzir o espasmo muscular. A tizanidina é um congênere da clonidina, estudado por suas ações espasmolíticas. A tizanidina exerce efeitos agonistas significativos nos receptores α_2 adrenérgicos, porém reduz a espasticidade em modelos experimentais, em doses que provocam menos efeitos cardiovasculares do que a clonidina ou a dexmedetomidina. A tizanidina tem aproximadamente um décimo a um quinze avos dos efeitos da clonidina na redução da pressão arterial. Os estudos neurofisiológicos realizados em animais e seres humanos sugerem que a tizanidina reforça a inibição tanto pré-sináptica quanto pós-sináptica na medula espinal. Além disso, inibe a transmissão nociceptiva no corno dorsal da medula espinal. Acredita-se que as ações da tizanidina sejam mediadas pela restauração da supressão inibitória dos interneurônios espinais do grupo II, sem induzir qualquer alteração nas propriedades intrínsecas do músculo.

Estudos clínicos conduzidos com tizanidina por via oral relataram uma eficácia comparável à do diazepam, baclofeno e dantroleno no alívio do espasmo muscular. A tizanidina produz menos fraqueza muscular, porém provoca um espectro diferente de efeitos colaterais, inclusive sonolência, hipotensão, tontura, boca seca, astenia e hepatotoxicidade. A sonolência pode ser evitada com a administração do fármaco à noite. A tizanidina exibe uma farmacocinética linear, e as necessidades posológicas variam de modo considerável entre pacientes. É necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático ou renal. Além de sua eficiência no tratamento das condições espásticas, a tizanidina também parece efetiva no tratamento da enxaqueca crônica.

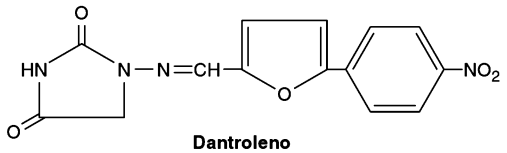
OUTROS FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL

A **gabapentina** é um fármaco antiepiléptico (ver Capítulo 24), promissor como agente espasmolítico em diversos estudos de pacientes com esclerose múltipla. A pregabalina é um análogo mais recente da gabapentina que também é útil no alívio de distúrbios dolorosos que envolvem um componente de espasmo muscular. Em estudos preliminares, foi também constatado que a **progabida** e a **glicina** reduzem a espasticidade. A progabida é um agonista $GABA_A$ e $GABA_B$ que possui metabólitos ativos, inclusive o próprio GABA. A glicina é outro

neurotransmissor aminoácido inibitório (ver Capítulo 21), que parece exibir atividade farmacológica quando administrada por via oral e que atravessa facilmente a barreira hematencefálica. A **idrocilamida** e o **riluzol** são fármacos mais recentes para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA), que parecem exercer efeitos de redução do espasmo, possivelmente pela inibição da transmissão glutamatérgica no SNC.

DANTROLENO

O dantroleno é um derivado da hidantoína, relacionado com a fenitoína, que apresenta um mecanismo singular de atividade espasmolítica. Diferentemente dos fármacos de ação central, o dantroleno diminui a força do músculo esquelético ao interferir no acoplamento de excitação-contração nas fibras musculares. A resposta contrátil normal envolve a liberação de cálcio de suas reservas no retículo sarcoplasmático (ver Figuras 13-1 e 27-10). Esse cálcio ativador produz a interação da actina com a miosina geradora de tensão. O cálcio é liberado do retículo sarcoplasmático por um canal de cálcio, denominado **canal do receptor de rianodina (RyR)**, visto que o alcaloide vegetal rianodina combina-se com um receptor na proteína do canal. No caso do canal de RyR1 do músculo esquelético, a rianodina facilita a configuração aberta.



Dantroleno

O dantroleno interfere na liberação do cálcio ativador através desse canal de cálcio do retículo sarcoplasmático por sua ligação ao RyR1 e bloqueio da abertura do canal. As unidades motoras que sofrem rápida contração são mais sensíveis aos efeitos do fármaco do que as unidades de resposta mais lenta. Ocorre depressão mínima do músculo cardíaco e do músculo liso, visto que a liberação de cálcio de seu retículo sarcoplasmático envolve um canal de RyR diferente (RyR2).

O tratamento com dantroleno em geral é iniciado com 25 mg ao dia, em dose única, aumentando até uma dose máxima de 100 mg quatro vezes ao dia quando tolerado. Apenas cerca de um terço de uma dose oral de dantroleno sofre absorção, e a meia-vida de eliminação do fármaco é de aproximadamente 8 horas. Os principais efeitos colaterais consistem em fraqueza muscular generalizada, sedação e, em certas ocasiões, hepatite.

Uma aplicação especial do dantroleno consiste no tratamento da **hipertermia maligna,** um raro distúrbio hereditário, que pode ser desencadeado por uma variedade de estímulos, inclusive anestésicos gerais (p. ex., anestésicos voláteis) e fármacos bloqueadores neuromusculares (p. ex., succinicolina; ver também Capítulo 16). Os pacientes que correm risco de desenvolver tal condição apresentam uma alteração hereditária na liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} através do canal de RyR1 ou comprometimento na capacidade do retículo sarcoplasmático de sequestrar o cálcio por meio do transportador de Ca^{2+} (Figura 27-10). Foram identificadas várias mutações associadas a esse risco. Após a administração de um dos agentes desencadeadores, observa-se a liberação súbita e prolongada de cálcio, com contração muscular maciça, produção de ácido láctico e elevação da temperatura corporal. O tratamento imediato é essencial para se controlar a acidose e a temperatura corporal, bem como para se diminuir a liberação de cálcio. Esta última é obtida pela administração intravenosa de dantroleno, em uma dose inicial de 1 mg/kg IV, repetindo-se a dose, se necessário, até o máximo de 10 mg/kg.

TOXINA BOTULÍNICA

O uso terapêutico da toxina botulínica para fins oftálmicos e para espasmo muscular local foi mencionado no Capítulo 6. As injeções faciais locais de toxina botulínica são muito utilizadas para o tratamento a curto prazo (1 a 3 meses por tratamento) das rugas associadas ao envelhecimento ao redor dos olhos e da boca. A injeção local de toxina botulínica também se tornou um tratamento útil para distúrbios espásticos generalizados (p. ex., paralisia cerebral). Até o momento, os estudos clínicos realizados envolveram, em sua maioria, a administração em um ou dois membros, e os benefícios parecem persistir por várias semanas a meses após um único tratamento. A maior parte dos estudos utilizou a toxina botulínica tipo A, porém dispõe-se também do tipo B.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO ESPASMO MUSCULAR LOCAL AGUDO

Vários fármacos de ação central que não foram tão bem estudados (p. ex., **carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalona, metocarbamol** e **orfenadrina**) são usados para alívio do espasmo muscular agudo causado por traumatismo tecidual local ou por distensão muscular. Foi sugerido que esses fármacos atuam principalmente no nível do tronco encefálico. A ciclobenzaprina pode ser considerada como o protótipo do grupo. A ciclobenzaprina está estruturalmente relacionada com os antidepressivos tricíclicos e produz efeitos colaterais antimuscarínicos. É ineficaz no tratamento do espasmo muscular decorrente de paralisia cerebral ou lesão da medula espinal. Em consequência de suas ações antimuscarínicas pronunciadas, a ciclobenzaprina pode causar sedação significativa, bem como confusão e alucinações visuais transitórias. A dose de ciclobenzaprina para tratamento de espasmo muscular agudo relacionado com lesão é de 20 a 40 mg/dia por via oral, em doses fracionadas.

RESUMO Relaxantes músculo esquelético

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGENTE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE				
• Succinilcolina	Agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh), particularmente nas junções neuromusculares • despolariza • pode estimular os receptores nicotínicos ganglionares de ACh e muscarínicos cardíacos de ACh	A despolarização inicial provoca contrações transitórias, seguidas de paralisia flácida prolongada • a despolarização é então seguida de repolarização, que também é acompanhada de paralisia	Colocação de tubo endotraqueal no início do procedimento anestésico • raramente, controle das contrações musculares no estado de mal epiléptico	Metabolismo rápido pela colinesterase plasmática • duração normal, ~ 5 min • *Toxicidades:* Arritmias • hiperpotassemia • aumento transitório da pressão intra-abdominal e intraocular • dor muscular pós-operatória
AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NÃO DESPOLARIZANTES				
• *d*-Tubocurarina	Antagonista competitivo nos receptores de nACh, particularmente nas junções neuromusculares	Impede a despolarização pela ACh, provoca paralisia flácida • pode causar liberação de histamina com hipotensão • bloqueio fraco dos receptores muscarínicos cardíacos de ACh	Relaxamento prolongado para procedimentos cirúrgicos • suplantada por agentes não despolarizantes mais recentes	Excreção renal • duração de ~ 40 a 60 min • *Toxicidades:* Liberação de histamina • hipotensão • apneia prolongada
• Cisatracúrio	Semelhante à tubocurarina	Semelhante à tubocurarina, porém sem liberação de histamina e sem efeitos antimuscarínicos	Relaxamento prolongado para procedimentos cirúrgicos • relaxamento dos músculos respiratórios para facilitar a ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva	Não depende da função renal ou hepática • duração de ~ 25 a 45 min • *Toxicidades:* Apneia prolongada, porém menos tóxico do que o atracúrio
• Rocurônio	Semelhante ao cisatracúrio	Semelhante ao cisatracúrio, porém com efeito antimuscarínico discreto	Semelhante ao cisatracúrio • útil em pacientes com comprometimento renal	Metabolismo hepático • duração de ~ 20 a 35 min • *Toxicidades:* Semelhantes às do cisatracúrio
• *Mivacúrio: Rápido início de ação, curta duração (10 a 20 min); metabolizado pela colinesterase plasmática*				
• *Vecurônio: Duração intermediária; metabolizado no fígado*				
FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL				
• Baclofeno	Agonista $GABA_B$, facilita a inibição espinal dos neurônios motores	Inibição pré- e pós-sináptica do efluxo motor	Espasticidade grave devido à paralisia cerebral, esclerose múltipla, acidente vascular encefálico	Oral, intratecal • *Toxicidades:* Sedação, fraqueza
• Ciclobenzaprina	Inibição pouco elucidada do reflexo de estiramento muscular na medula espinal	Redução dos reflexos musculares hiperativos • efeitos antimuscarínicos	Espasmo agudo devido a lesão muscular • inflamação	Metabolismo hepático • duração ~ 4 a 6 horas • *Toxicidades:* Efeitos antimuscarínicos pronunciados
• *Clorfenasina, metocarbamol, orfenadrina, outros: Semelhantes à ciclobenzaprina, com graus variáveis de efeito antimuscarínico*				
• Diazepam	Facilita a transmissão GABAérgica no SNC (ver Capítulo 22)	Aumenta a inibição interneuronal dos aferentes motores primários na medula espinal • sedação central	Espasmo crônico devido a paralisia cerebral, acidente vascular encefálico, lesão da medula espinal • espasmo agudo devido a lesão muscular	Metabolismo hepático • duração de ~ 12 a 24 horas • *Toxicidades:* Ver Capítulo 22
• Tizanidina	Agonista dos receptores α_2 adrenérgicos na medula espinal	Inibição pré-sináptica e pós-sináptica do efluxo motor reflexo	Espasmo devido a esclerose múltipla, acidente vascular encefálico, esclerose lateral amiotrófica	Eliminação renal e hepática • duração de 3 a 6 horas • *Toxicidades:* Fraqueza, sedação • hipotensão
RELAXANTE MUSCULAR DE AÇÃO DIRETA				
• Dantroleno	Bloqueia os canais de liberação de Ca^{2+} de RyR1 no retículo sarcoplasmático do músculo esquelético	Diminui a interação actina-miosina • enfraquece a contração do músculo esquelético	IV: HIpertermia maligna • Oral: Espasmo devido a paralisia cerebral, lesão da medula espinal, esclerose múltipla	IV, oral • duração de 4 a 6 horas • *Toxicidades:* Fraqueza muscular

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Atracúrio
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Cisatracúrio
Parenteral: 2, 10 mg/mL para injeção IV

Mivacúrio
Parenteral: 0,5; 2 mg/mL para injeção

Pancurônio
Parenteral: 1, 2 mg/mL para injeção

Rocurônio
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IV

Succinilcolina
Parenteral: 20, 50, 100 mg/mL para injeção; 500, 1.000 mg de pó por frasco para reconstituição para injeção

Tubocurarina
Parenteral: 3 mg (20 unidades)/mL para injeção

Vecurônio
Parenteral: 10, 20 mg de pó para reconstituição para injeção

RELAXANTES MUSCULARES (ESPASMOLÍTICOS)

Baclofeno
Oral: comprimidos de 10, 20 mg
Intratecal: 0,05; 0,5; 2 mg/mL

Carisoprodol
Oral: comprimidos de 250, 350 mg

Clorzoxazona
Oral: comprimidos, cápsulas de 500 mg

Ciclobenzaprina
Oral: comprimidos de 5; 7,5; 10 mg; cápsulas de 15, 30 mg

Dantroleno
Oral: cápsulas de 25, 50, 100 mg
Parenteral: 20 mg de pó por frasco para reconstituição para injeção

Diazepam
Oral: comprimidos de 2, 5, 10 mg, soluções de 5 mg/5 mL, 5 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção
Retal: gel de 2,5; 5; 10 mg

Gabapentina
Oral: cápsulas de 100, 300, 400 mg; comprimidos de 600, 800 mg; solução oral de 50 mg/mL
Nota: Este fármaco está indicado apenas para uso na epilepsia e neuralgia pós-herpética.

Metaxalona
Oral: comprimidos de 800 mg

Metocarbamol
Oral: comprimidos de 500, 750 mg
Parenteral: 100 mg/mL para injeção IM, IV

Orfenadrina
Oral: comprimidos de 100 mg; comprimidos de liberação prolongada de 100 mg
Parenteral: 30 mg/mL para injeção IM, IV

Riluzol
Oral: comprimidos de 50 mg
Nota: Este fármaco está indicado apenas para uso na esclerose lateral amiotrófica

Tizanidina
Oral: comprimidos, cápsulas de 2, 4 mg; cápsulas de 6 mg

Toxina botulínica do tipo A
Parenteral: Pó para solução, 50, 100, 200 unidades/frasco

Toxina botulínica do tipo B
Parenteral: 5.000 unidades/mL para injeção IM

REFERÊNCIAS

Bloqueadores neuromusculares

Brull SJ, Murphy GS: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg 2010;111:129.

De Boer HD et al.: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular blockade by sugammadex. Anesthesiology 2007; 107:239.

Gibb AJ, Marshall IG: Pre- and postjunctional effects of tubocurarine and other nicotinic antagonists during repetitive stimulation in the rat. J Physiol 1984;351:275.

Hemmerling TM, Russo G, Bracco D: Neuromuscular blockade in cardiac surgery: An update for clinicians. Ann Card Anaesth 2008;11:80.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. Br J Anaesth 2007;99:132.

Kampe S et al.: Muscle relaxants. Best Prac Res Clin Anesthesiol 2003;17:137.

Lee C: Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 2001;87:755.

Lee C et al.: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. Anesthesiology 2009; 110:1020.

Lien CA et al.: Fumarates: Unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. J Crit Care 2009;24:50.

Mace SE: Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. Emerg Med Clin North Am 2008;26:1043.

Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D: The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol (Lond) 1990;428:155.

Martyn JA: Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (editor): *Anesthesia*, 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.

Meakin GH: Recent advances in myorelaxant therapy. Paed Anaesthesia 2001;11:523.

Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg 2010;111:120.

Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 2007;104:575.

Naguib M, Brull SJ: Update on neuromuscular pharmacology. Curr Opin Anaesthesiol 2009;22:483.

Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. Br J Anaesth 2007; 98:302.

Naguib M et al.: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002;96:202.

Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ: Sugammadex: A novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. Pharmacotherapy 2007;27:1181.

Pavlin JD, Kent CD: Recovery after ambulatory anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:729.

Puhringer FK et al.: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. Anesthesiology 2008;109:188.
Sacan O, Klein K, White PF: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 2007;104:569.
Staals LM et al.: Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: A pharmacokinetic study. Br J Anaesth 2010;104:31.
Sunaga H et al.: Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. Anesthesiology 2010;112:892.
Viby-Mogensen J: Neuromuscular monitoring. In: Miller RD (editor): *Anesthesia*, 5th ed. Churchill Livingstone, 2000.

Espasmolíticos

Corcia P, Meininger V: Management of amyotrophic lateral sclerosis. Drugs 2008;68:1037.
Cutter NC et al.: Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2000;81:164.
Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW: The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. Disabil Rehabil 2007;29:1789
Groves L, Shellenberger MK, Davis CS: Tizanidine treatment of spasticity: A meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. Adv Ther 1998;15:241.
Krause T et al.: Dantrolene—a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 2004;59:364.
Lopez JR et al.: Effects of dantrolene on myoplasmic free [Ca^{2+}] measured in vivo in patients susceptible to malignant hyperthermia. Anesthesiology 1992;76:711.
Lovell BV, Marmura MJ: New therapeutic developments in chronic migraine. Curr Opin Neurol 2010;23:254.
Malanga G, Reiter RD, Garay E: Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. Expert Opin Pharmacother 2008;9:2209
Mirbagheri MM, Chen D, Rymer WZ: Quantification of the effects of an alpha-2 adrenergic agonist on reflex properties in spinal cord injury using a system identification technique. J Neuroeng Rehabil 2010;7:29.
Nolan KW, Cole LL, Liptak GS: Use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy. Phys Ther 2006;86:573.
Ronan S, Gold JT: Nonoperative management of spasticity in children. Childs Nerv Syst 2007;23:943
Ross JC et al.: Acute intrathecal baclofen withdrawal: A brief review of treatment options. Neurocrit Care 2011;14:103.
Vakhapova V, Auriel E, Karni A: Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: Clinical efficacy and safety. Clin Neuropharmacol 2010;33:151.
Verrotti A et al.: Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. Pediatr Neurol 2006;34:1.
Ward AB: Spasticity treatment with botulinum toxins. J Neural Transm 2008; 115:607.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Devido ao traumatismo e à dor associada, pressupõe-se que o esvaziamento gástrico esteja significativamente retardado. Para evitar a possibilidade de aspiração no momento da intubação, deve-se utilizar um relaxante muscular de ação muito rápida, de modo que as vias respiratórias sejam asseguradas com um tubo endotraqueal. Por conseguinte, a succinilcolina é o agente de escolha neste caso. Apesar de seus efeitos colaterais, a succinilcolina é a que apresenta o mecanismo de ação mais rápido entre todos os relaxantes músculos esqueléticos atualmente disponíveis. Uma alternativa à succinilcolina é o rocurônio em alta dose (até 1,2 mg/kg), um relaxante muscular não despolarizante. Nessa dose, o rocurônio apresenta um início de ação muito rápido, que se aproxima ao da succinilcolina, embora não seja totalmente igual.

Tanto as queimaduras quanto as lesões neurológicas resultam na expressão de receptores extrajuncionais de acetilcolina. Em pacientes com queimaduras recentes, o uso de succinilcolina pode resultar em hiperpotassemia potencialmente fatal. Embora o fármaco não produza hiperpotassemia perigosa quando administrado logo após uma lesão neurológica grave, em um paciente com paralisia crônica, o seu uso pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia. Por conseguinte, a succinilcolina também estaria contraindicada em um paciente com hemiparesia de longa duração.

Tratamento farmacológico do parkinsonismo e de outros distúrbios do movimento

CAPÍTULO 28

Michael J. Aminoff, M.D., DSc, FRCP

ESTUDO DE CASO

Um arquiteto de 64 anos de idade queixa-se de tremor da mão esquerda em repouso, que interfere quando escreve e desenha. Ele também percebeu que está com o corpo em uma postura inclinada, com tendência a arrastar a perna esquerda quando anda e com um leve desequilíbrio ao virar o corpo. Continua independente em todas as suas atividades da vida diária. O exame revela hipomimia (diminuição ou ausência da expressão facial), hipofonia, tremor em repouso do braço e da perna do lado esquerdo, discreta rigidez em todos os membros e comprometimento dos movimentos alternados rápidos nos membros esquerdos. Os exames neurológico e geral estão normais nos demais aspectos. Quais são os prováveis diagnóstico e prognóstico e de que maneira essa condição deve ser tratada?

São reconhecidos vários tipos de movimentos anormais. O **tremor** consiste em um movimento oscilatório rítmico ao redor de uma articulação, que é mais bem caracterizado por sua relação com a atividade. O tremor em repouso é característico do parkinsonismo, quando com frequência está associado à rigidez e ao prejuízo da atividade voluntária. Pode ocorrer tremor durante a manutenção de uma postura sustentada (tremor postural) ou durante o movimento (tremor de intenção). Um tremor postural visível constitui a principal característica do tremor essencial ou familiar. O tremor de intenção ocorre em pacientes com lesão do tronco encefálico ou do cerebelo, em particular quando o pedúnculo cerebelar superior está acometido; pode ocorrer também como manifestação de toxicidade por álcool ou outras drogas.

A **coreia** consiste em contrações musculares involuntárias, imprevisíveis e irregulares que ocorrem em diferentes partes do corpo e prejudicam a atividade voluntária. Em alguns casos, os músculos proximais dos membros são mais atingidos; como os movimentos anormais são, então, particularmente violentos, o termo *balismo* tem sido usado para descrevê-los. A coreia pode ser hereditária ou ocorrer como complicação de vários distúrbios clínicos gerais e da terapia com determinados fármacos.

Os movimentos anormais podem ter caráter lento e de contorção (**atetose**) e, em alguns casos, ser prolongados a ponto de consistirem em posturas anormais (**distonia**). A atetose ou distonia pode ocorrer com lesão cerebral perinatal, com lesões cerebrais focais ou generalizadas, como complicação aguda de determinados fármacos, como acompanhamento de diversos transtornos neurológicos ou como fenômeno hereditário isolado de causa incerta, conhecido como distonia de torção idiopática ou distonia muscular deformante. Foram identificados vários *loci* genéticos (p. ex., 9q34, 8p21–q22, 18p, 1p36.32–p36.13, 14q22.1–q22.2, 19q13, Xq13), dependendo da idade de início, do modo de herança e da resposta à terapia dopaminérgica. A base fisiológica é incerta, e o tratamento, insatisfatório.

Os **tiques** são movimentos anormais coordenados e súbitos que tendem a ocorrer repetitivamente, sobretudo na face e na cabeça, sobretudo em crianças, e que podem ser suprimidos voluntariamente por curtos períodos de tempo. Os tiques comuns incluem o fungar repetitivo ou o encolher de ombros. Os tiques são únicos ou múltiplos e transitórios ou crônicos. A síndrome de Gilles de la Tourette caracteriza-se por múltiplos tiques crônicos; seu tratamento farmacológico é discutido no final deste capítulo.

Muitos dos distúrbios do movimento têm sido atribuídos a comprometimento dos núcleos da base. A circuitação básica dos núcleos da base envolve três alças neuronais de interação, que incluem o córtex e o tálamo, bem como os próprios núcleos da base (Figura 28-1). Entretanto, a função precisa dessas estruturas anatômicas ainda não está de todo elucidada, e não é possível relacionar sintomas isolados com o comprometimento de locais específicos.

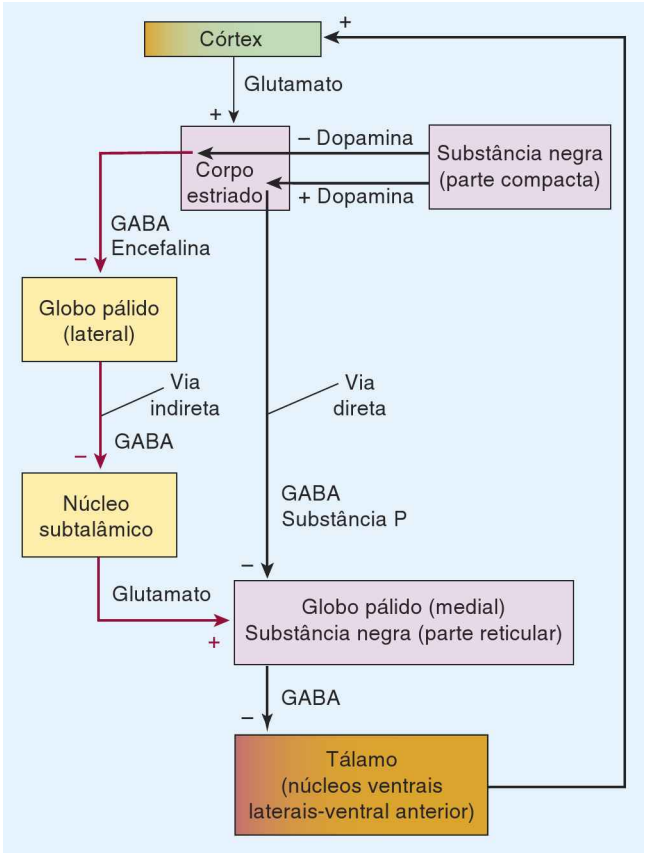


FIGURA 28-1 Circuito funcional entre o córtex, os núcleos da base e o tálamo. São indicados os principais neurotransmissores. Na doença de Parkinson, ocorre degeneração da parte compacta da substância negra, com consequente hiperatividade da via indireta (em vermelho) e aumento da atividade glutamatérgica pelo núcleo subtalâmico.

■ PARKINSONISMO

O parkinsonismo caracteriza-se por uma combinação de rigidez, bradicinesia, tremor e instabilidade postural, que pode ocorrer devido a uma variedade de razões, mas, em geral, é idiopática (doença de Parkinson ou paralisia agitante). Ocorre declínio cognitivo em muitos pacientes com a progressão da doença. Outros sintomas não motores — os quais têm recebido crescente atenção — incluem transtornos afetivos (ansiedade ou depressão), alterações da personalidade, anormalidades da função autônoma (funções esfincteriana ou sexual; sufocação; anormalidades da sudorese; distúrbios da regulação da pressão arterial), transtornos do sono e queixas sensoriais ou dor. Em geral, a doença é progressiva, resultando em incapacidade crescente, a menos que se institua um tratamento efetivo.

Patogenia

A patogenia do parkinsonismo parece relacionada com uma combinação de degradação reduzida de proteínas, acúmulo e agregação de proteínas intracelulares, estresse oxidativo, lesão mitocondrial, cascatas inflamatórias e apoptose. Estudos em gêmeos sugerem que os fatores genéticos são importantes, especialmente quando a doença ocorre em pacientes com menos de 50 anos. As anormalidades genéticas reconhecidas respondem por 10 a 15% dos casos. Mutações do gene da α-sinucleína em 4q21 ou a ocorrência de duplicação ou triplicação do gene da sinucleína normal estão associadas à doença de Parkinson, que, hoje, é reconhecida como uma *sinucleinopatia*. A ocorrência de mutações da cinase 2 com repetição rica em leucina (LRRK2) em 12 cen e do gene *UCHL1* também pode causar parkinsonismo autossômico dominante. Mutações no gene da *parkina* (6q25.2-q27) provocam parkinsonismo familiar autossômico recessivo, de início precoce, ou parkinsonismo juvenil esporádico. Vários outros genes ou regiões cromossômicas foram associados a formas familiares da doença. Toxinas ambientais ou endógenas também são importantes na etiologia da doença. Estudos epidemiológicos revelaram que o tabagismo, o consumo de café, o uso de fármacos anti-inflamatórios e a presença de altos níveis séricos de ácido úrico são protetores, enquanto a incidência da doença apresenta-se aumentada em indivíduos que trabalham na área acadêmica, assistência à saúde ou agricultura, bem como naqueles com exposição ao chumbo ou manganês ou com deficiência de vitamina D.

O achado de corpúsculos de Lewy (corpúsculos de inclusão intracelulares com α-sinucleína) em células dopaminérgicas fetais transplantadas no cérebro de pacientes com parkinsonismo alguns anos antes forneceu apoio à pressuposição de que a doença talvez decorra de príons.

A coloração da α-sinucleína revelou que a patologia é mais disseminada do que se supunha anteriormente, desenvolvendo-se, no início, no núcleo olfatório e na parte inferior do tronco encefálico (estágio 1 de Braak); em seguida, na parte superior do tronco encefálico (estágio 2), na substância negra (estágio 3), no mesocórtex e no tálamo (estágio 4); por fim, em todo o neocórtex (estágio 5). As manifestações motoras da doença de Parkinson surgem no estágio 3 da escala de Braak.

A concentração normalmente alta de dopamina nos núcleos da base do cérebro encontra-se reduzida no parkinsonismo, e as tentativas farmacológicas de restaurar a atividade dopaminérgica com agonistas da levodopa e da dopamina aliviam muitas das manifestações motoras do distúrbio. Uma abordagem alternativa, porém complementar, tem sido restaurar o equilíbrio normal das influências colinérgica e dopaminérgica nos núcleos da base com fármacos antimuscarínicos. A base fisiopatológica dessas terapias no parkinsonismo idiopático consiste na perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra que normalmente inibem o débito das células GABAérgicas (Figura 28-2). Os fármacos que induzem síndromes parkinsonianas são antagonistas dos receptores de dopamina (p. ex., agentes antipsicóticos; ver Capítulo 29) ou levam à destruição dos neurônios nigroestriatais dopaminérgicos (p. ex., 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina [MPTP]; ver adiante). Verifica-se também uma depleção de vários outros neurotransmissores, como a norepinefrina (noradrenalina), no cérebro de indivíduos com parkinsonismo, porém essas deficiências são de relevância clínica incerta.

LEVODOPA

A dopamina não atravessa a barreira hematencefálica e, quando administrada na circulação periférica, não exerce nenhum efeito terapêutico no parkinsonismo. Entretanto, a (–)-3-(3,4-di-hidroxifenil)-L-alanina (levodopa), o precursor metabólico imediato da dopamina, entra efetivamente no cérebro (por meio de um transportador de L-aminoácidos, LAT), onde é

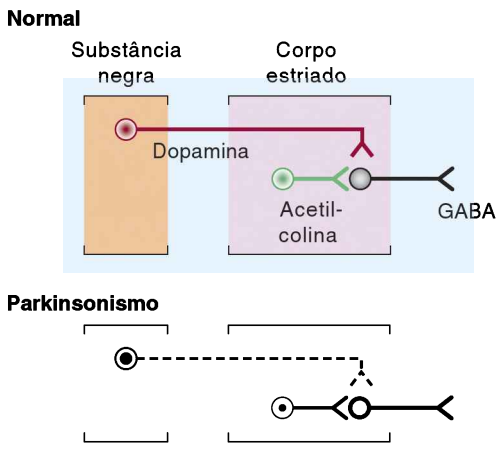


FIGURA 28-2 Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos no parkinsonismo. **Parte superior**: Os neurônios dopaminérgicos (em vermelho) que se originam na substância negra normalmente inibem o débito GABAérgico do estriado, enquanto os neurônios colinérgicos (em verde) exercem um efeito excitatório. **Parte inferior**: No parkinsonismo, observa-se uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos (tracejado, em vermelho).

descarboxilada a dopamina (ver Figura 6-5). Foram também desenvolvidos vários agonistas do receptor de dopamina não catecolamina, podendo resultar em benefício clínico, conforme discutido adiante.

Os receptores de dopamina são abordados de modo pormenorizado nos Capítulos 21 e 29. Os receptores de dopamina do tipo D_1 estão localizados na parte compacta da substância negra e, pré-sinapticamente, nos axônios estriatais que se originam dos neurônios corticais e das células dopaminérgicas na substância negra. Os receptores D_2 têm uma localização pós-sináptica nos neurônios estriatais e pré-sináptica nos axônios da substância negra pertencentes a neurônios dos núcleos da base. Os benefícios dos fármacos antiparkinsonianos dopaminérgicos parecem depender, em grande parte, da estimulação dos receptores D_2. Entretanto, a estimulação dos receptores D_1 também pode ser necessária para a obtenção do benefício máximo, e um dos fármacos mais recentes é seletivo para D_3. Os derivados do esporão do centeio (*ergot*) agonistas parciais ou agonistas da dopamina, como a lergotrila e a bromocriptina, que são poderosos estimuladores dos receptores D_2, apresentam propriedades antiparkinsonianas, enquanto certos bloqueadores da dopamina, que são antagonistas seletivos de D_2, podem induzir parkinsonismo.

Química

A dopa é o aminoácido precursor da dopamina e da norepinefrina (tratada no Capítulo 6). Sua estrutura é apresentada na Figura 28-3. A levodopa é o estereoisômero levorrotatório da dopa.

Farmacocinética

A levodopa é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, porém sua absorção depende da velocidade de esvaziamento gástrico e do pH do conteúdo gástrico. A ingestão de alimentos

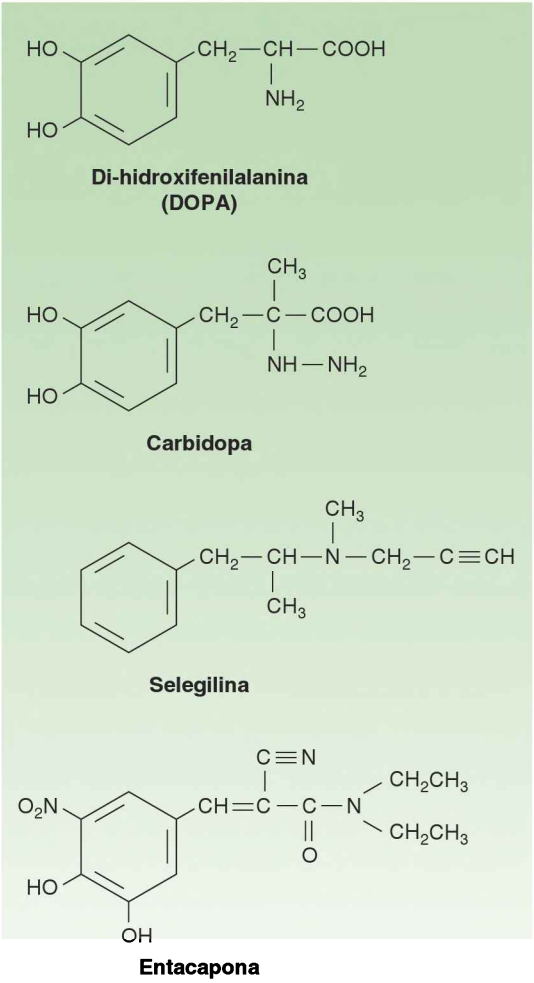


FIGURA 28-3 Alguns fármacos usados no tratamento do parkinsonismo.

retarda o aparecimento da levodopa no plasma. Além disso, certos aminoácidos do alimento ingerido podem competir com o fármaco para a sua absorção intestinal e transporte do sangue para o cérebro. Em geral, as concentrações plasmáticas alcançam o seu valor máximo entre 1 e 2 horas após uma dose oral, e a meia-vida plasmática situa-se, habitualmente, entre 1 e 3 horas, embora exiba uma considerável variação entre os indivíduos. Cerca de dois terços da dose aparecem na urina como metabólitos no decorrer de 8 horas após a administração de uma dose oral, e os principais produtos metabólicos consistem em ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (ácido homovanílico, HVA) e ácido di-hidroxifenilacético (DOPAC). Infelizmente, apenas cerca de 1 a 3% da levodopa administrada entram de fato no cérebro de modo inalterado; o restante é metabolizado fora do cérebro, sobretudo por descarboxilação a dopamina, que não penetra na barreira hematencefálica. Por conseguinte, a levodopa precisa ser administrada em grandes quantidades quando usada isoladamente. Entretanto, quando administrada em associação a um inibidor da dopa descarboxilase, que não penetra na barreira hematencefálica, o metabolismo periférico da levodopa é reduzido, os níveis plasmáticos de levodopa são mais altos, a meia-vida plasmática é mais longa, e uma maior quantidade de dopa fica disponível para entrada no cérebro

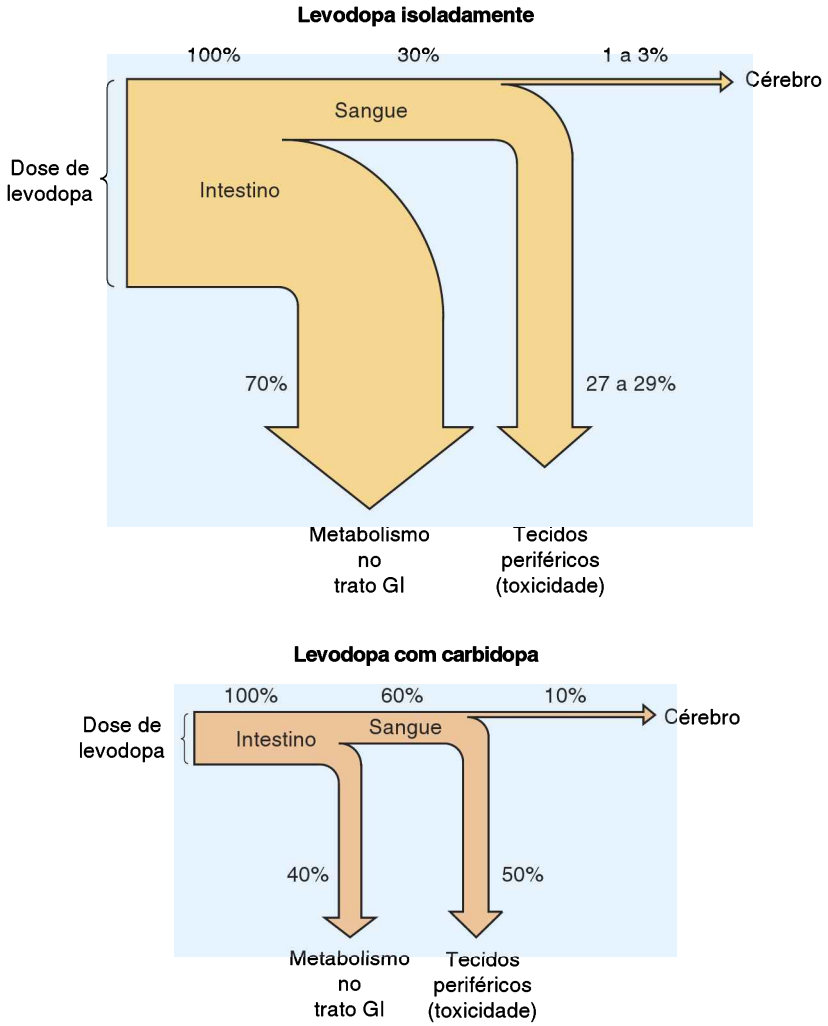


FIGURA 28-4 Destino da levodopa administrada por via oral e efeito da carbidopa, estimado a partir de dados obtidos de animais. A amplitude de cada via indica a quantidade absoluta do fármaco em cada local, enquanto as porcentagens mostradas denotam a proporção relativa da dose administrada. Os benefícios da coadministração de carbidopa incluem redução da quantidade de levodopa necessária para se obter benefício e a quantidade absoluta desviada para os tecidos periféricos e aumento da fração da dose que alcança o cérebro. GI, gastrintestinal. (Dados de Nutt JG, Fellman JH: Pharmacokinetics of levodopa. Clin Neuropharmacol 1984;7:35.)

(Figura 28-4). Com efeito, a administração concomitante de um inibidor periférico da dopa descarboxilase, como a carbidopa, pode reduzir as necessidades diárias de levodopa em aproximadamente 75%.

Uso clínico

Os melhores resultados do tratamento com levodopa são obtidos nos primeiros anos de tratamento. Isso ocorre algumas vezes porque a dose diária de levodopa precisa ser reduzida com o passar do tempo, a fim de se evitarem efeitos colaterais com doses que foram bem toleradas no início. Alguns pacientes também se tornam menos responsivos à levodopa, talvez devido a uma perda das terminações nervosas nigroestriatais dopaminérgicas ou a algum processo patológico envolvendo diretamente os receptores dopamínicos estriatais. Por tais razões, os benefícios do tratamento com levodopa com frequência começam a diminuir depois de cerca de 3 ou 4 anos de terapia, independentemente da resposta terapêutica inicial. Embora a terapia com levodopa não interrompa a progressão do parkinsonismo, seu início precoce diminui a taxa de mortalidade. Entretanto, o tratamento a longo prazo pode levar a vários problemas, como o fenômeno de liga-desliga discutido adiante. O momento mais apropriado para se introduzir a terapia com levodopa deve, portanto, ser determinado individualmente.

Quando utilizada, a levodopa em geral é administrada em associação com carbidopa (Figura 28-3), um inibidor periférico da dopa descarboxilase, que diminui a conversão periférica em dopamina. O tratamento com essa associação é iniciado com uma pequena dose, por exemplo, 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa, três vezes ao dia, com aumento gradual da dose. Esses fármacos devem ser tomados 30 a 60 minutos antes das refeições. A maioria dos pacientes finalmente necessita de 25 mg de carbidopa e 250 mg de levodopa, 3 ou 4 vezes ao dia. Em geral, é preferível a manutenção do tratamento com esse agente em

um baixo nível (p. ex., 25/100 de carbidopa-levodopa, 3 vezes/dia), quando possível, e o uso de um agonista da dopamina, se necessário, a fim de se reduzir o risco de desenvolvimento de flutuações na resposta. Dispõe-se de uma formulação de liberação controlada de carbidopa-levodopa, útil em casos de pacientes com flutuações estabelecidas da resposta, ou como meio de se reduzir a frequência de dosagem. Há no comércio uma formulação de carbidopa-levodopa (10/100, 25/100, 25/250) que se desintegra na boca e é deglutida com a saliva melhor administrada se tomada cerca de 1 hora antes das refeições. A associação de levodopa, carbidopa e um inibidor da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (entacapona) é discutida em uma seção posterior. Por fim, a terapia com levodopa-carbidopa por *infusão intraduodenal* parece segura e superior a várias terapias orais de associação em pacientes que apresentam flutuações da resposta. Essa abordagem tem sido usada em maior grau na Europa do que nos EUA, porém o interesse está crescendo.

A levodopa pode melhorar todas as manifestações clínicas do parkinsonismo, porém é particularmente efetiva no alívio da bradicinesia e de quaisquer incapacidades decorrentes. Quando introduzida pela primeira vez, cerca de um terço dos pacientes responde muito bem, e outro terço nem tanto. A maior parte dos pacientes restantes não é capaz de tolerar a medicação ou simplesmente não responde a ela, em particular quando esses indivíduos não apresentam doença de Parkinson clássica.

Efeitos colaterais

A. Efeitos gastrintestinais

Quando a levodopa é administrada sem um inibidor periférico da descarboxilase, ocorrem anorexia, náuseas e vômitos em cerca de 80% dos pacientes. Esses efeitos colaterais podem ser minimizados ingerindo-se o fármaco em doses fracionadas, com as refeições ou logo depois, e aumentando-se a dose diária total muito lentamente. Os antiácidos administrados 30 a 60 minutos antes da levodopa também são benéficos. Os vômitos têm sido atribuídos à estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora, localizada no tronco encefálico, porém fora da barreira hematencefálica. Felizmente, verifica-se o desenvolvimento de tolerância a esse efeito emético em muitos pacientes. Deve-se evitar o uso de antieméticos, como as fenotiazinas, porque esses fármacos reduzem os efeitos antiparkinsonianos da levodopa e podem exacerbar a doença.

Quando a levodopa é administrada em associação com carbidopa, os efeitos gastrintestinais colaterais são muito menos frequentes e bem menos graves, ocorrendo em menos de 20% dos casos, de modo que os pacientes podem tolerar doses proporcionalmente mais altas.

B. Efeitos cardiovasculares

Foi descrita a ocorrência de uma variedade de arritmias cardíacas em pacientes em uso de levodopa, inclusive taquicardia, extrassístoles ventriculares e, raramente, fibrilação atrial. Esse efeito foi atribuído à formação periférica aumentada de catecolamina. A incidência dessas arritmias é baixa, mesmo na presença de doença cardíaca estabelecida, e pode ser ainda mais reduzida se a levodopa for tomada em associação a um inibidor periférico da descarboxilase.

A hipotensão postural é comum, porém com frequência assintomática e tende a diminuir com o tratamento continuado. Pode ocorrer também hipertensão arterial, em particular na presença de inibidores não seletivos da monoaminoxidase ou simpatomiméticos, ou quando utilizadas doses bastante altas de levodopa.

C. Efeitos comportamentais

Foi relatada uma ampla variedade de efeitos mentais adversos, inclusive depressão, ansiedade, agitação, insônia, sonolência, confusão, delírios, alucinações, pesadelos, euforia e outras alterações do humor ou da personalidade. Esses efeitos colaterais são mais comuns em pacientes em uso de levodopa em associação a um inibidor da descarboxilase, e não em uso de levodopa como única medicação, presumivelmente devido aos níveis mais elevados alcançados no cérebro. Podem ser precipitados por doença intercorrente ou por cirurgia. Talvez haja necessidade de se reduzir a dose ou suspender a medicação. Vários agentes antipsicóticos atípicos que apresentam baixa afinidade pelos receptores dopamínicos D_2 (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona; ver Capítulo 29) estão hoje disponíveis e podem ter particular utilidade para neutralizar tais complicações comportamentais.

D. Discinesias e flutuações na resposta

Ocorrem discinesias em até 80% dos pacientes que recebem terapia com levodopa por mais de 10 anos. A natureza das discinesias causadas por dopa varia entre pacientes, mas tende a permanecer constante em cada um deles. A coreoatetose da face e da parte distal dos membros constitui a apresentação mais comum. O desenvolvimento de discinesias está relacionado com a dose, porém existe uma considerável variação individual na dose necessária para produzi-las.

Certas flutuações na resposta clínica à levodopa ocorrem com frequência crescente à medida que o tratamento continua. Em alguns pacientes, essas flutuações estão relacionadas com o momento de ingestão da levodopa (reações de **desgaste** ou **acinesia do final da dose**). Em outros casos, as flutuações no estado clínico não estão relacionadas com o momento de administração das doses (**fenômeno de liga-desliga**). No fenômeno de liga-desliga, os períodos "desligados" de acinesia acentuada alternam-se durante o curso de algumas horas com períodos "ligados" de melhoria da mobilidade, porém com discinesia acentuada. Para pacientes com períodos "desligados" intensos, que não respondem a outras medidas, a injeção subcutânea de apomorfina pode proporcionar um benefício temporário. O fenômeno tende a ocorrer em pacientes que inicialmente responderam bem ao tratamento. O mecanismo exato envolvido não é conhecido. As discinesias podem estar relacionadas com uma distribuição desigual de dopamina estriatal. A desnervação dopaminérgica com estimulação pulsátil crônica dos receptores de dopamina com levodopa tem sido associada ao desenvolvimento de discinesias. Observa-se uma incidência mais baixa de discinesias quando a levodopa é administrada de modo contínuo (p. ex., por via intraduodenal ou intrajejunal) e com sistemas de liberação do fármaco que possibilitam uma administração mais contínua de medicação dopaminérgica.

E. Outros efeitos colaterais

Há chances de ocorrer midríase, que pode precipitar um ataque de glaucoma agudo em alguns pacientes. Outros efeitos colaterais relatados, porém de ocorrência rara, incluem várias discrasias sanguíneas; teste de Coombs positivo com evidências de hemólise; ondas de calor; agravamento ou precipitação de gota; anormalidades do olfato ou do paladar; coloração

acastanhada da saliva, da urina ou de secreções vaginais; priapismo; elevações discretas — habitualmente transitórias — dos níveis sanguíneos de ureia e níveis séricos de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Interrupção temporária dos fármacos

Um breve período sem o uso de fármacos (suspensão do fármaco por 3 a 21 dias) pode melhorar temporariamente a responsividade à levodopa e aliviar alguns de seus efeitos colaterais; entretanto, essa interrupção temporária geralmente tem pouca utilidade no tratamento do fenômeno de liga-desliga. Além disso, a interrupção temporária do fármaco comporta os riscos de pneumonia por aspiração, trombose venosa, embolia pulmonar e depressão em consequência da imobilidade que acompanha o parkinsonismo grave. Por esses motivos, e devido à natureza temporária de qualquer benefício, não se recomenda a interrupção temporária do fármaco.

Interações medicamentosas

As doses farmacológicas de piridoxina (vitamina B_6) aumentam o metabolismo extracerebral da levodopa e, portanto, podem impedir seu efeito terapêutico, a menos que seja também administrado um inibidor periférico da descarboxilase. A levodopa não deve ser administrada a pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase A ou no decorrer de duas semanas após a sua suspensão, visto que essa combinação pode resultar em crises hipertensivas.

Contraindicações

A levodopa não deve ser administrada a pacientes psicóticos, visto que pode exacerbar o transtorno mental. Está também contraindicada para pacientes com glaucoma de ângulo fechado; entretanto, aqueles que apresentam glaucoma de ângulo aberto crônico podem receber o fármaco se a pressão intraocular estiver bem controlada e se for possível monitorá-la. É mais bem administrada em associação com a carbidopa a pacientes com doença cardíaca; mesmo assim, o risco de arritmias cardíacas é leve. Os pacientes com úlcera péptica ativa também devem ser tratados com cuidado, visto que já ocorreu ocasionalmente sangramento gastrintestinal com levodopa. Como a levodopa é um precursor da melanina cutânea e, concebivelmente, pode ativar um melanoma maligno, deve ser usada com cuidado particular em pacientes com história de melanoma ou com suspeita de lesões cutâneas não diagnosticadas; esses pacientes devem ser monitorados regularmente por um dermatologista.

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Os fármacos que atuam diretamente sobre os receptores de dopamina podem ter efeito benéfico, além daquele da levodopa (Figura 28-5). Diferentemente da levodopa, não exigem conversão enzimática em um metabólito ativo, não possuem nenhum metabólito tóxico e não competem com outras substâncias para o seu transporte ativo no sangue e através da barreira hematencefálica. Além disso, os fármacos que afetam seletivamente determinados receptores de dopamina (mas nem todos) podem ter efeitos adversos mais limitados do que a levodopa. Diversos agonistas da dopamina apresentam atividade antiparkinsoniana. Os agonistas

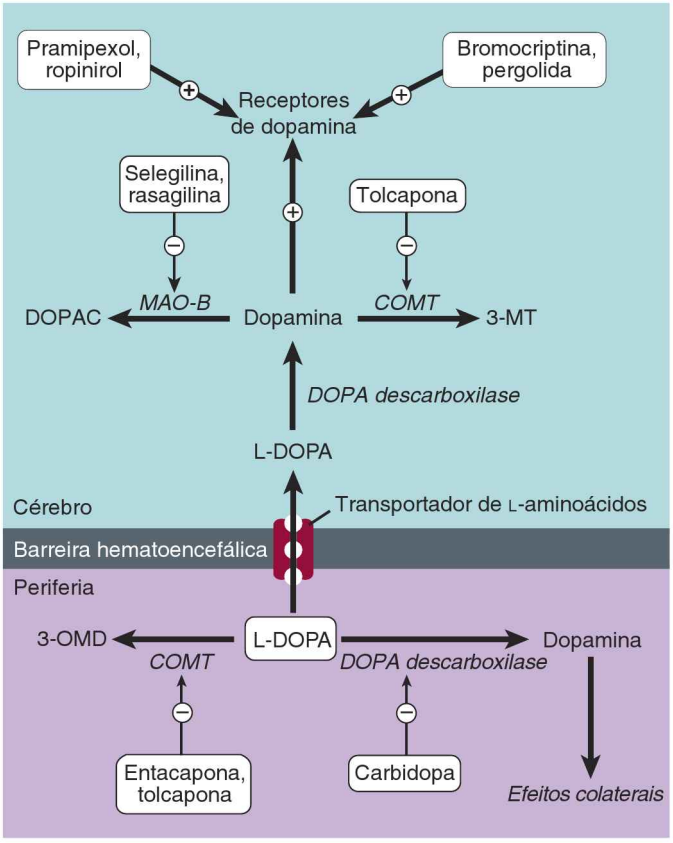


FIGURA 28-5 Estratégias farmacológicas para a terapia dopaminérgica da doença de Parkinson. Os fármacos e seus efeitos estão indicados (ver o texto). MAO, monoaminoxidase; COMT, catecol-*O*-metiltransferase; DOPAC, ácido di-hidroxifenilacético; L-DOPA; levodopa; 3-OMD, 3-*O*-metildopa; 3-MT, 3-metoxitiramina.

da dopamina mais antigos (bromocriptina e pergolida) derivam do esporão do centeio (ergolina) (ver Capítulo 16) e raramente — ou nunca — são usados no tratamento do parkinsonismo. Seus efeitos colaterais causam mais preocupação do que aqueles dos agentes mais recentes (pramipexol e ropinirol).

Não há evidências de que um agonista supere o outro; entretanto, cada paciente pode responder a um, mas não a outro desses agentes. A apomorfina consiste em um potente agonista da dopamina, porém é discutida separadamente em uma seção posterior deste capítulo, devido à sua utilização sobretudo como fármaco de resgate para pacientes com flutuações incapacitantes da resposta à levodopa.

Os agonistas da dopamina desempenham um importante papel como terapia de primeira linha para doença de Parkinson, e o seu uso está associado a uma incidência mais baixa das flutuações da resposta e discinesias que ocorrem com a terapia a longo prazo com levodopa. Em consequência, pode ser mais apropriado iniciar a terapia dopaminérgica com um agonista da dopamina. De modo alternativo, uma pequena dose de carbidopa mais levodopa (p. ex., 25/100, 3 vezes/dia) é introduzida, e, em seguida, acrescenta-se um agonista da dopamina. Em ambos os casos, a dose de agonista da dopamina é aumentada gradualmente, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. Os agonistas da dopamina também podem ser administrados a pacientes com parkinsonismo que não utilizam levodopa e que apresentam acinesia do final da dose ou fenômeno liga-desliga, ou que estão se

tornando resistentes ao tratamento com levodopa. Nessas circunstâncias, em geral é necessário reduzir a dose de levodopa para evitar efeitos adversos intoleráveis. A resposta a um agonista da dopamina é, em geral, decepcionante nos pacientes que nunca responderam à levodopa.

Bromocriptina

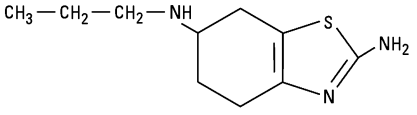
A bromocriptina é um D_2-agonista; sua estrutura consta na Tabela 16-6. Esse fármaco foi bastante usado no tratamento da doença de Parkinson; todavia, hoje, é raramente utilizado para esse propósito, tendo sido superado por agonistas mais recentes da dopamina. A dose diária habitual de bromocriptina para o tratamento do parkinsonismo varia entre 7,5 e 30 mg. Para minimizar os efeitos colaterais, a dose é lentamente aumentada no decorrer de 2 ou 3 meses, dependendo da resposta ou do aparecimento de reações adversas.

Pergolida

A pergolida, outro derivado do esporão do centeio, estimula diretamente os receptores tanto D_1 quanto D_2. Foi bastante usada no tratamento do parkinsonismo, porém não está mais disponível nos EUA, visto que a sua administração tem sido associada ao desenvolvimento de doença cardíaca valvar.

Pramipexol

O pramipexol, que não deriva do esporão do centeio, tem afinidade preferencial pela família D_3 de receptores. O pramipexol é efetivo como monoterapia para o parkinsonismo leve e também se mostra útil em pacientes com doença avançada, possibilitando a redução da dose de levodopa e atenuando as flutuações de resposta. O pramipexol pode melhorar os sintomas afetivos. Foi sugerido um possível efeito neuroprotetor em virtude de sua capacidade de eliminar o peróxido de hidrogênio e aumentar a atividade neurotrófica em culturas de células dopaminérgicas mesencefálicas.

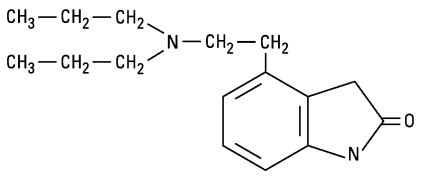


Pramipexol

O pramipexol é rapidamente absorvido após administração oral, alcançando concentrações plasmáticas máximas em cerca de 2 horas. É excretado em grande parte de modo inalterado na urina. Sua administração é iniciada em uma dose de 0,125 mg três vezes ao dia, dobrada depois de 1 semana e novamente depois de outra semana. Os incrementos adicionais na dose diária são de 0,75 mg a intervalos semanais, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. A maioria dos pacientes necessita de 0,5 a 1,5 mg três vezes ao dia. A presença de insuficiência renal pode exigir um ajuste da dose. Na atualidade, há uma preparação de liberação prolongada, administrada uma vez ao dia, em uma dose que equivale à dose diária total do pramipexol convencional. Em geral, a preparação de liberação prolongada é mais conveniente para os pacientes e evita flutuações nos níveis sanguíneos do fármaco no decorrer do dia.

Ropinirol

O ropinirol (atualmente disponível em uma preparação genérica), outro derivado não ergolina, é um agonista do receptor D_2 relativamente puro, efetivo como monoterapia em pacientes com doença leve e como meio de facilitar a resposta à levodopa em pacientes com doença mais avançada e flutuações na resposta. O ropinirol é introduzido em uma dose de 0,25 mg, três vezes ao dia, e a dose diária total é então aumentada em 0,75 mg, a intervalos semanais, até a quarta semana, e, posteriormente, em 1,5 mg. Na maioria dos casos, é necessária uma dose entre 2 e 8 mg três vezes ao dia. O ropinirol é metabolizado pela CYP1A2; outros fármacos metabolizados por essa isoforma podem reduzir significativamente a sua depuração. Na atualidade, há uma preparação de liberação prolongada, administrada uma vez ao dia.



Ropinirol

Rotigotina

A rotigotina, um agonista da dopamina, administrado diariamente por meio de adesivo transdérmico, foi aprovada, em 2007, pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da doença de Parkinson em seu estágio inicial. Essa forma de administração proporciona, supostamente, uma estimulação dopaminérgica mais contínua do que a medicação oral no início da doença; a sua eficácia na doença mais avançada não está tão bem definida. Os benefícios e os efeitos colaterais assemelham-se aos de outros agonistas da dopamina, porém também podem ocorrer reações no local de aplicação, algumas vezes graves. O produto foi cancelado nos EUA em 2008, devido à formação de cristais nos adesivos, afetando a disponibilidade e a eficácia do agonista. O fármaco ainda está disponível na Europa.

Efeitos colaterais dos agonistas da dopamina

A. Efeitos gastrintestinais

Podem ocorrer anorexia, náuseas e vômitos quando um agonista da dopamina é introduzido; esses efeitos são minimizados com a administração da medicação no momento das refeições. Além disso, podem ocorrer constipação intestinal, dispepsia e sintomas de esofagite de refluxo. Foi relatada a ocorrência de sangramento de ulceração péptica.

B. Efeitos cardiovasculares

Pode ocorrer hipotensão postural, sobretudo no início da terapia. O vasospasmo digital indolor constitui uma complicação relacionada com a dose do tratamento a longo prazo com derivados do esporão do centeio (bromocriptina ou pergolida). Quando ocorrem arritmias cardíacas, constituem uma indicação para se interromper o tratamento. O edema periférico é algumas vezes problemático. Pode ocorrer valvopatia cardíaca com o uso de pergolida.

C. Discinesias

Podem ocorrer movimentos anormais semelhantes àqueles introduzidos pela levodopa, os quais são revertidos com uma redução da dose total dos fármacos dopaminérgicos em uso.

D. Transtornos mentais

A confusão, as alucinações, os delírios e outras reações psiquiátricas constituem complicações potenciais do tratamento dopaminérgico, que são mais comuns e mais graves com agonistas dos receptores de dopamina do que com a levodopa. Transtornos do controle de impulsos podem resultar em jogo, compras, apostas e atividade sexual compulsivos, bem como em outros comportamentos (ver Capítulo 32). Tais sintomas desaparecem com a suspensão da medicação agressora.

E. Miscelânea

Outros efeitos colaterais relatados dos agonistas da dopamina derivados do esporão do centeio incluem cefaleia, congestão nasal, aumento do estado de vigília, infiltrados pulmonares, fibrose pleural e retroperitoneal e eritromelalgia. Ocorreram casos de valvopatia cardíaca com o uso da pergolida. A eritromelalgia consiste em pés e, em certas ocasiões, em mãos avermelhados, sensíveis à palpação, doloridos e inchados, algumas vezes associada à artralgia; os sinais e os sintomas desaparecem no decorrer de poucos dias após a interrupção do fármaco responsável. Em raros casos, foi constatada uma tendência incontrolável a adormecer em momentos inapropriados, em particular em pacientes que usam pramipexol ou ropinirol, exigindo a interrupção da medicação.

Contraindicações

Os agonistas da dopamina estão contraindicados para pacientes com história de doença psicótica ou infarto do miocárdio recente, ou com ulceração péptica ativa. É melhor evitar os agonistas derivados do esporão do centeio em pacientes com doença vascular periférica.

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Foram identificados dois tipos de monoaminoxidase no sistema nervoso. A monoaminoxidase A metaboliza a norepinefrina, a serotonina e a dopamina; a monoaminoxidase B metaboliza seletivamente a dopamina. A **selegilina** (Figura 28-3), um inibidor seletivo irreversível da monoaminoxidase B em doses normais (em doses mais altas, o fármaco também inibe a monoaminoxidase A), retarda a degradação da dopamina (Figura 28-5); em consequência, aumenta a prolonga o efeito antiparkinsoniano da levodopa (possibilitando, assim, uma redução da dose de levodopa) e pode reduzir os fenômenos leves de liga-desliga ou de desgaste. Por conseguinte, a selegilina é usada como terapia adjuvante para pacientes com declínio ou flutuação da resposta à levodopa. A dose-padrão de selegilina é de 5 mg no desjejum e 5 mg no almoço. A selegilina pode causar insônia quando ingerida mais tarde durante o dia.

A selegilina só apresenta um efeito terapêutico mínimo sobre o parkinsonismo quando administrada isoladamente. Estudos realizados em animais sugerem que o fármaco pode reduzir a progressão da doença, porém estudos clínicos conduzidos para testar o efeito da selegilina sobre a progressão do parkinsonismo em seres humanos forneceram resultados ambíguos. Os achados em um grande estudo multicêntrico foram usados para sugerir um efeito benéfico no retardamento da progressão da doença, mas podem ter refletido simplesmente uma resposta sintomática.

A **rasagilina**, outro inibidor da monoaminoxidase B, é mais potente do que a selegilina na prevenção do parkinsonismo induzido por MPTP e está sendo usada para tratamento sintomático precoce. A dose-padrão é de 1 mg/dia. A rasagilina também é utilizada como terapia adjuvante, em uma dose de 0,5 ou 1 mg/dia, para prolongar os efeitos da levodopa-carbidopa em pacientes com doença avançada. Um grande estudo de início tardio, duplo-cego, controlado por placebo (o estudo clínico ADAGIO) para avaliar se existe algum benefício neuroprotetor (i.e., redução da evolução da doença) forneceu resultados pouco definidos: uma dose diária de 1 mg preencheu todos os objetivos finais do estudo e pareceu retardar a progressão da doença, o que não foi observado com uma dose de 2 mg. É difícil explicar esses achados, e a decisão quanto ao uso da rasagilina para fins neuroprotetores continua sendo, assim, uma decisão individual.

Nem a selegilina nem a rasagilina devem ser tomadas por pacientes em uso de meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno, ciclobenzaprina ou erva-de-são-joão. O antitussígeno dextrometorfano também deve ser evitado por pacientes em uso de um dos inibidores da monoaminoxidase B; com efeito, é prudente recomendar aos pacientes que evitem todos os remédios de venda livre para resfriado. A rasagilina ou a selegilina devem ser usadas com cuidado em pacientes que utilizam antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação de serotonina, devido ao risco teórico de interações tóxicas agudas do tipo síndrome serotoninérgica (ver Capítulo 16), porém essa situação raramente ocorre na prática. Esses fármacos intensificam os efeitos colaterais da levodopa.

A administração combinada de levodopa e de um inibidor de ambas as formas de monoaminoxidase (i.e., um inibidor não seletivo) deve ser evitada, visto que pode levar a crises hipertensivas, provavelmente em virtude do acúmulo periférico de norepinefrina.

INIBIDORES DA CATECOL-*O*-METILTRANSFERASE

A inibição da dopa descarboxilase está associada a uma ativação compensatória de outras vias do metabolismo da levodopa, em especial a catecol-*O*-metiltransferase (COMT), com consequente aumento dos níveis plasmáticos de 3-*O*-metildopa (3-OMD). Os níveis elevados de 3-OMD têm sido associados a uma resposta terapêutica precária à levodopa, talvez em parte pelo fato de a 3-OMD competir com a levodopa por um mecanismo de transporte ativo que governa o seu transporte através da mucosa intestinal e da barreira hematencefálica. Os inibidores seletivos da COMT, como a **tolcapona** e a **entacapona**, também prolongam a ação da levodopa, diminuindo o seu metabolismo periférico (Figura 28-5). A depuração da levodopa é reduzida; portanto, ocorre aumento de sua biodisponibilidade relativa. Nem o tempo necessário para atingir o pico de concentração nem a concentração máxima de levodopa são aumentados. Esses agentes podem ser úteis em pacientes em uso de levodopa que desenvolveram flutuações da resposta — resultando em uma resposta mais estável, tempo "ligado" mais prolongado e opção de se reduzir a dose diária total de levodopa. A tolcapona e a entacapona estão amplamente disponíveis, porém prefere-se, em geral, a entacapona, visto que não tem sido associada à hepatotoxicidade.

Os efeitos farmacológicos da tolcapona e da entacapona assemelham-se, e ambas são rapidamente absorvidas, ligadas às proteínas plasmáticas e metabolizadas antes de sua excreção. Todavia, a tolcapona possui efeitos tanto centrais quanto periféricos, enquanto o efeito da entacapona é periférico. A meia-vida de ambos os fármacos é de aproximadamente 2 horas,

porém a tolcapona é um pouco mais potente e tem maior duração de ação. A tolcapona é administrada em uma dose-padrão de 100 mg três vezes ao dia; alguns pacientes necessitam de uma dose diária de duas vezes essa quantidade. Por outro lado, a entacapona (200 mg) precisa ser tomada com cada dose de levodopa, até cinco vezes ao dia.

Os efeitos adversos dos inibidores da COMT estão relacionados, em parte, com a exposição aumentada à levodopa e consistem em discinesias, náuseas e confusão. Com frequência, é necessário reduzir a dose diária de levodopa em cerca de 30% nas primeiras 48 horas para evitar ou reverter tais complicações. Outros efeitos colaterais incluem diarreia, dor abdominal, hipotensão ortostática, transtornos do sono e coloração alaranjada da urina. A tolcapona pode causar elevação dos níveis das enzimas hepáticas e raramente tem sido associada a morte por insuficiência hepática aguda; por conseguinte, o seu uso nos EUA exige um consentimento informado assinado pelo paciente (fornecido na bula do produto), com monitoração das provas de função hepática a cada 2 semanas durante o primeiro ano e menos frequentemente depois. Essa toxicidade não foi relatada com a entacapona.

Existe uma preparação comercial que consiste na associação de levodopa com carbidopa e entacapona. Está disponível em três concentrações: 50 (50 mg de levodopa mais 12,5 mg de carbidopa e 200 mg de entacapona), 100 (100 mg, 25 mg e 200 mg, respectivamente) e 150 (150 mg, 37,5 mg e 200 mg). O uso dessa preparação simplifica o esquema farmacológico e requer o consumo de um número menor de comprimidos. A preparação é vendida ao preço de seus componentes individuais ou a um menor preço. Essa associação pode proporcionar maior benefício sintomático do que levodopa-carbidopa isoladamente. Entretanto, apesar da conveniência de uma única preparação de associação, o uso do medicamento, em lugar de levodopa-carbidopa, tem sido associado à ocorrência mais precoce e à frequência aumentada de discinesia. No momento, está sendo realizada uma pesquisa a fim de se verificar se o uso dessa associação está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, morte cardiovascular).

APOMORFINA

A injeção subcutânea de cloridrato de apomorfina, um potente agonista da dopamina, mostra-se efetiva para alívio temporário ("resgate") dos períodos "desligados" de acinesia em pacientes com terapia dopaminérgica otimizada. A apomorfina é rapidamente captada no sangue e, em seguida, no cérebro, produzindo um benefício clínico que começa cerca de 10 minutos após a sua injeção e que persiste por até 2 horas. A dose ideal é identificada pela administração de doses de teste crescentes até se obter um benefício adequado ou até se alcançar uma dose máxima de 10 mg. A maioria dos pacientes necessita de uma dose de 3 a 6 mg, que não deve ser administrada mais do que três vezes ao dia.

As náuseas representam, com frequência, um problema, particularmente no início do tratamento com apomorfina; por esse motivo, recomenda-se o pré-tratamento com o antiemético trimetobenzamida (300 mg 3 vezes/dia), durante 3 dias, antes da introdução da apomorfina; em seguida, o fármaco deve ser continuado durante pelo menos 1 mês, se não indefinidamente. Outros efeitos adversos incluem discinesias, sonolência, dor torácica, sudorese, hipotensão e equimose no local de injeção. A apomorfina só deve ser prescrita por médicos familiarizados com suas complicações e interações potenciais.

AMANTADINA

Foi descoberto, por acaso, que a amantadina, um agente antiviral, possui propriedades antiparkinsonianas. Seu modo de ação no parkinsonismo não está bem esclarecido, porém o fármaco potencializa a função dopaminérgica ao influenciar a síntese, a liberação ou a recaptação da dopamina. Foi relatado que a amantadina antagoniza os efeitos da adenosina nos receptores de adenosina A_{2A}, passíveis de inibir a função dos receptores D_2. Foi também documentada a liberação de catecolaminas a partir das reservas periféricas.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas de amantadina são alcançadas dentro de 1 a 4 horas após uma dose oral. A meia-vida plasmática situa-se entre 2 e 4 horas, sendo a maior parte do fármaco excretada de modo inalterado na urina.

Uso clínico

A amantadina é menos eficaz do que a levodopa, e seus benefícios podem ser de curta duração, com frequência desaparecendo depois de apenas algumas semanas de tratamento. Todavia, durante esse período, a amantadina pode influenciar favoravelmente a bradicinesia, a rigidez e o tremor do parkinsonismo. A dose-padrão é de 100 mg por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia. A amantadina também pode ajudar a reduzir as discinesias iatrogênicas em pacientes com doença avançada.

Efeitos colaterais

A amantadina exerce vários efeitos indesejáveis no sistema nervoso central, todos os quais podem ser revertidos com a interrupção do fármaco. Esses efeitos consistem em inquietação, depressão, irritabilidade, insônia, agitação, excitação, alucinações e confusão. A superdosagem pode provocar psicose tóxica aguda. Com doses várias vezes mais altas do que as recomendadas, foi observada a ocorrência de convulsões.

Algumas vezes, ocorre livedo reticular em pacientes em uso de amantadina; em geral, o livedo reticular desaparece no decorrer de 1 mês após a suspensão do fármaco. Foram também descritas outras reações dermatológicas. O edema periférico, outra complicação bem reconhecida, não é acompanhado de sinais de doença cardíaca, hepática ou renal e responde a diuréticos. Outras reações adversas à amantadina incluem cefaleia, insuficiência cardíaca, hipotensão postural, retenção urinária e distúrbios gastrintestinais (p. ex., anorexia, náuseas, constipação intestinal e boca seca).

A amantadina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de convulsões ou de insuficiência cardíaca.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DA ACETILCOLINA

Dispõe-se de diversas preparações antimuscarínicas de ação central, que diferem na sua potência e eficácia em diferentes pacientes. Alguns desses fármacos foram abordados no Capítulo 8. Esses agentes podem melhorar o tremor e a rigidez do parkinsonismo, porém exercem pouco efeito sobre a bradicinesia. Alguns dos fármacos mais usados estão relacionados na Tabela 28-1.

TABELA 28-1 Alguns fármacos com propriedades antimuscarínicas usados no parkinsonismo

Fármaco	Dose diária habitual (mg)
Mesilato de benzatropina	1-6
Biperideno	2-12
Orfenadrina	150-400
Prociclidina	7,5-30
Triexifenidil	6-20

Uso clínico

O tratamento é iniciado com uma pequena dose de um dos fármacos dessa categoria, aumentando-se a dose gradualmente até a obtenção de um benefício ou até que os efeitos colaterais limitem qualquer aumento adicional. Se o paciente não responder a determinado fármaco, justifica-se uma tentativa com outro da mesma classe, opção que pode ser bem-sucedida.

Efeitos colaterais

Os fármacos antimuscarínicos apresentam diversos efeitos indesejáveis periféricos e no sistema nervoso central (ver Capítulo 8) e são pouco tolerados pelo paciente idoso. Em raros casos, ocorrem discinesias. Algumas vezes, observa-se a ocorrência de parotidite aguda supurativa como complicação do ressecamento da boca.

Se a medicação for suspensa, isso deve ser feito gradualmente, e não de modo abrupto, para evitar uma exacerbação aguda do parkinsonismo. Quanto às contraindicações para o uso dos fármacos antimuscarínicos, deve-se ver o Capítulo 8.

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Em pacientes com doença avançada pouco responsiva à farmacoterapia, a talamotomia (para o tremor evidente) ou a palidotomia póstero-ventral podem ser acompanhadas de benefício válido. Entretanto, os procedimentos cirúrgicos ablativos foram, de modo geral, substituídos por lesões funcionais e reversíveis induzidas por estimulação cerebral profunda de alta frequência, que apresenta menor morbidade.

A estimulação do núcleo subtalâmico ou do globo pálido por um eletrodo e estimulador implantados tem produzido resultados satisfatórios no tratamento das flutuações clínicas que ocorrem no parkinsonismo avançado. O substrato anatômico para essa terapia está indicado na Figura 28-1. Esses procedimentos estão contraindicados para pacientes com parkinsonismo secundário ou atípico, demência ou ausência de resposta à medicação dopaminérgica.

Em um estudo clínico controlado de transplante de tecido dopaminérgico (tecido da substância negra fetal), foi obtido um benefício sintomático em pacientes com parkinsonismo mais jovens (menos de 60 anos de idade) do que naqueles de mais idade. Em outro estudo clínico, os benefícios foram irrelevantes. Além disso, ocorreram discinesias incontroláveis em alguns pacientes de ambos os estudos, talvez em virtude de um excesso relativo de dopamina em consequência do crescimento contínuo de fibras do transplante. São necessárias pesquisas básicas adicionais antes que outros estudos clínicos de terapias celulares — em particular, terapia com células-tronco — sejam conduzidos, de modo que essas abordagens continuam sendo investigativas.

TERAPIA NEUROPROTETORA

Entre os compostos que estão em fase de pesquisa como possíveis agentes neuroprotetores capazes de retardar a progressão da doença destacam-se antioxidantes, agentes antiapoptóticos, antagonistas do glutamato, fator neurotrófico derivado da glia administrado por via intraparenquimatosa, coenzima Q10, creatina e fármacos anti-inflamatórios. Entretanto, o papel desses agentes ainda precisa ser estabelecido, e o seu uso para fins terapêuticos não está indicado nesse momento. A possibilidade de um efeito protetor da rasagilina já foi discutida.

TERAPIA GÊNICA

Três estudos clínicos de fase 1 (segurança) de terapia gênica para doença de Parkinson foram concluídos nos EUA. Todos os três envolveram a infusão, no estriado, do vírus adeno-associado do tipo 2 como vetor para o gene. Os genes incluíram os da ácido glutâmico descarboxilase (GAD, com o propósito de facilitar a síntese de GABA, um neurotransmissor inibitório) infundida no núcleo subtalâmico para causar inibição; do ácido aromático descarboxilase (AADC), com infusão no putâmen para aumentar o metabolismo da levodopa a dopamina; da neurturina (um fator de crescimento que pode aumentar a sobrevida dos neurônios dopaminérgicos), com infusão no putâmen. Todos os agentes foram considerados seguros, e os dados disponíveis sugeriram a sua eficácia. Um estudo de fase 2 do gene da GAD foi concluído, e os resultados são alentadores. Um estudo semelhante do gene da AADC foi planejado, porém ainda não iniciado. Um estudo de fase 2 do gene da neurturina não foi capaz de demonstrar qualquer benefício significativo, porém um novo foi iniciado, com infusão de neurturina na substância negra, bem como no putâmen.

TERAPIA PARA MANIFESTAÇÕES NÃO MOTORAS

Os indivíduos com declínio cognitivo podem responder à rivastigmina (1,5 a 6 mg, duas vezes ao dia), memantina (5 a 10 mg ao dia) ou donepezila (5 a 10 mg ao dia) (ver Capítulo 60); aqueles com transtornos afetivos, a antidepressivos ou ansiolíticos (ver Capítulo 30); os com sonolência diurna excessiva, à modafinila (100 a 400 mg pela manhã) (ver Capítulo 9); os com distúrbios da bexiga e do intestino, à terapia sintomática apropriada (ver Capítulo 8).

COMENTÁRIOS GERAIS SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM PARKINSONISMO

A doença de Parkinson segue habitualmente uma evolução progressiva. Além disso, os benefícios da terapia com levodopa com frequência diminuem com o passar do tempo, e o tratamento a longo prazo com o fármaco pode ser complicado por efeitos colaterais graves. Entretanto, a terapia dopaminérgica em um estágio relativamente inicial pode ser mais efetiva no alívio dos

sintomas do parkinsonismo e também afetar de modo favorável a taxa de mortalidade causada pela doença. Por conseguinte, surgiram várias estratégias de otimização da terapia dopaminérgica, conforme resumido na Figura 28-5. É provavelmente melhor evitar o tratamento sintomático do parkinsonismo leve até que apareça algum grau de incapacidade, ou até que os sintomas comecem a ter impacto significativo sobre o estilo de vida do paciente. Quando o tratamento sintomático torna-se necessário, pode-se justificar uma prova terapêutica com rasagilina, amantadina ou um fármaco antimuscarínico (em pacientes jovens). Com a progressão da doença, a terapia dopaminérgica torna-se necessária. Essa terapia pode ser iniciada com um agonista da dopamina, isoladamente ou em associação com terapia com baixa dose de carbidopa-levodopa. De modo alternativo, sobretudo em pacientes de mais idade, pode-se omitir o agonista da dopamina, iniciando-se imediatamente a administração de carbidopa-levodopa. A fisioterapia mostra-se útil para melhorar a mobilidade. Nos pacientes com parkinsonismo grave e complicações a longo prazo da terapia com levodopa, como o fenômeno de liga-desliga, uma prova terapêutica com um inibidor da COMT ou rasagilina pode ser útil. A regulação da ingestão nutricional de proteínas também pode melhorar as flutuações da resposta. A estimulação cerebral profunda com frequência é útil em pacientes que não conseguem responder de modo adequado a essas medidas. O tratamento de pacientes que são jovens ou que apresentam parkinsonismo leve com rasagilina pode retardar a progressão da doença e merece consideração.

PARKINSONISMO INDUZIDO POR FÁRMACOS

A reserpina e o fármaco relacionado, a tetrabenazina, causam depleção das monoaminas biogênicas a partir de seus locais de armazenamento, enquanto o haloperidol, a metoclopramida e as fenotiazinas bloqueiam os receptores de dopamina. Por conseguinte, esses fármacos podem produzir uma síndrome parkinsoniana, habitualmente no decorrer de 3 meses após a sua introdução. O distúrbio tende a ser simétrico, com tremor insignificante, embora isso nem sempre ocorra. A síndrome está relacionada com alta dosagem e desaparece várias semanas ou meses após a suspensão do fármaco. Se houver necessidade de tratamento, prefere-se o uso de agentes antimuscarínicos. A levodopa não proporciona nenhuma ajuda se os fármacos neurolépticos forem mantidos e pode, em verdade, agravar o transtorno mental para o qual foram originalmente prescritos os antipsicóticos.

Em 1983, foi descoberta uma forma de parkinsonismo induzida por fármacos em indivíduos que tentaram sintetizar e usar uma droga narcótica relacionada com a meperidina, mas de fato sintetizada e autoadministrada a MPTP, conforme discutido no Quadro: MPTP e parkinsonismo.

OUTROS DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Tremor

O tremor consiste em movimentos oscilatórios rítmicos. O tremor postural fisiológico, que é um fenômeno normal, tem a sua amplitude aumentada pela ansiedade, fadiga, tireotoxicose e administração intravenosa de epinefrina (adrenalina) ou isoproterenol. O **propranolol** reduz a sua amplitude e, quando administrado por via intra-arterial, impede a resposta ao isoproterenol no membro perfundido, presumivelmente por meio de alguma ação periférica. Determinados fármacos — particularmente os broncodilatadores, o valproato, os antidepressivos tricíclicos e o lítio — podem produzir uma exacerbação dependente da dose do tremor fisiológico normal, revertida com a interrupção do fármaco. Embora o tremor produzido por simpatomiméticos, como a terbutalina (um broncodilatador), seja bloqueado pelo propranolol, que antagoniza os receptores tanto β_1 quanto β_2, não é bloqueado pelo metoprolol, um antagonista β_1-seletivo, sugerindo que esse tremor é mediado principalmente pelos receptores β_2.

O tremor essencial consiste em um tremor postural, algumas vezes familiar, com herança autossômica dominante, que se assemelha clinicamente ao tremor fisiológico. Foram descritos pelo menos três *loci* gênicos (*ETM1* no 3q13, *ETM2* no 2p24.1 e um *locus* no 6p23). A disfunção dos receptores β_1 foi implicada em alguns casos, visto que o tremor pode responder notavelmente a doses-padrão de metoprolol, bem como de

MPTP e parkinsonismo

Relatos divulgados no início da década de 1980 sobre uma forma rapidamente progressiva de parkinsonismo em pessoas jovens abriram uma nova área de pesquisa na etiologia e no tratamento da doença. O relato inicial descreveu indivíduos jovens aparentemente saudáveis que tentaram sustentar o seu vício em opioides com um análogo da meperidina, sintetizado por um químico amador. Eles se autoadministraram inadvertidamente 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) e, depois, desenvolveram uma forma muito grave de parkinsonismo.

A MPTP é uma protoxina convertida pela monoaminoxidase B em *N*-metil-4-fenilpiridínio (MPP+). O MPP+ é seletivamente captado por células da substância negra, por meio de um mecanismo ativo normalmente responsável pela recaptação da dopamina. O MPP+ inibe o complexo mitocondrial I, com consequente fosforilação oxidativa. A interação do MPP+ com o complexo I provavelmente leva à morte celular e, portanto à depleção estriatal de dopamina e ao desenvolvimento do parkinsonismo.

O reconhecimento dos efeitos da MPTP sugeriu que a doença de Parkinson de ocorrência espontânea resulta da exposição a uma toxina ambiental, que exibe seletividade semelhante em seu alvo. Entretanto, nenhuma toxina desse tipo foi identificada até o momento. Isso também sugeriu um meio bem-sucedido de se produzir um modelo experimental de doença de Parkinson em animais, sobretudo em primatas não humanos. Esse modelo está ajudando no desenvolvimento de novos fármacos antiparkinsonismo. O pré-tratamento de animais expostos com um inibidor da monoaminoxidase B, como a selegilina, impede a conversão da MPTP em MPP+ e, desse modo, protege contra a ocorrência de parkinsonismo. Essa observação forneceu uma razão para se acreditar que a selegilina ou a rasagilina podem retardar a progressão da doença de Parkinson nos seres humanos.

propranolol. A abordagem mais útil é com o propranolol, porém não se sabe ao certo se a resposta depende de uma ação central ou periférica. A farmacocinética, os efeitos farmacológicos e as reações adversas do propranolol são discutidos no Capítulo 10. Em geral, são necessárias doses diárias de propranolol, da ordem de 120 mg (faixa de 60 a 240 mg), prescritas em doses de 40 a 120 mg por via oral duas vezes ao dia com poucos efeitos colaterais relatados. O propranolol deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, asma e hipoglicemia. Os pacientes podem ser instruídos a medir o seu próprio pulso e a chamar o médico se houver desenvolvimento de bradicardia significativa. O metoprolol é algumas vezes útil no tratamento do tremor, quando o paciente apresenta doença pulmonar concomitante que contraindica o uso de propranolol. A **primidona** (um fármaco antiepiléptico; ver Capítulo 24), em doses gradualmente crescentes de até 250 mg três vezes ao dia também é efetiva, proporcionando um controle sintomático em alguns casos. Os pacientes com tremor são muito sensíveis à primidona e, com frequência, não conseguem tolerar as doses empregadas para o tratamento das convulsões; devem ser iniciadas em 50 mg uma vez ao dia e a dose diária é então aumentada em 50 mg, a cada duas semanas, dependendo da resposta.

O **topiramato**, outro fármaco antiepiléptico, também pode ser útil em uma dose de 400 mg ao dia, com aumento gradual. O **alprazolam** (em doses de até 3 mg/dia) ou a **gabapentina** (100 a 2.400 mg/dia) mostram-se úteis em alguns pacientes. Outros são ajudados com injeções intramusculares de toxina botulínica. A estimulação talâmica por um eletrodo implantado e estimulador com frequência tem valor nos casos avançados refratários à farmacoterapia. O diazepam, o clordiazepóxido, a mefenesina e os agentes antiparkinsonismo foram defendidos no passado, mas geralmente carecem de utilidade. Relatos sem base científica sobre os benefícios da mirtazapina não foram confirmados em um estudo duplo-cego, que não constatou qualquer efeito sobre o tremor na maioria dos pacientes. Pequenas quantidades de álcool podem suprimir o tremor essencial durante um curto período de tempo, mas não devem ser recomendadas como estratégia de tratamento, devido às possíveis complicações comportamentais e outras complicações do álcool.

O **tremor de intenção** é observado durante o movimento, mas não em repouso; algumas vezes, ocorre como manifestação tóxica do álcool ou de fármacos, como a fenitoína. A suspensão ou a redução da dosagem proporciona um alívio notável. Não existe nenhum tratamento farmacológico satisfatório para o tremor de intenção causado por outros transtornos neurológicos.

O **tremor em repouso** é habitualmente decorrente do parkinsonismo.

Doença de Huntington

A doença de Huntington é um distúrbio autossômico dominante hereditário, causado por uma anormalidade (expansão de um trinucleotídeo CAG repetido, que codifica um trato poliglutaminérgico) do gene *huntingtina* no cromossomo 4. Pode ocorrer também uma forma autossômica recessiva. Os distúrbios semelhantes à doença de Huntington (HDL) não estão associados a um número anormal de repetições do trinucleotídeo CAG do gene da *huntingtina*. Ocorrem formas autossômicas dominantes (*HDL1*, 20 pter-p12; *HDL2*, 16q24.3) e recessivas (*HDL3*, 4p15.3).

A doença de Huntington caracteriza-se por coreia progressiva e demência, que habitualmente começam na idade adulta. O desenvolvimento de coreia parece estar relacionado com um desequilíbrio da dopamina, da acetilcolina, do GABA e, talvez, de outros neurotransmissores nos núcleos da base (Figura 28-6). Os estudos farmacológicos indicam que a coreia resulta de hiperatividade funcional nas vias nigroestriatais dopaminérgicas, talvez devido a um aumento da responsividade dos receptores pós-sinápticos de dopamina ou a uma deficiência de um neurotransmissor que normalmente antagoniza a dopamina. Os fármacos que comprometem a neurotransmissão dopaminérgica, seja pela depleção das monoaminas centrais (p. ex., reserpina, tetrabenazina) ou pelo bloqueio dos receptores de dopamina (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas), com frequência aliviam a coreia, enquanto os fármacos semelhantes à dopamina, como a levodopa, tendem a exacerbá-la.

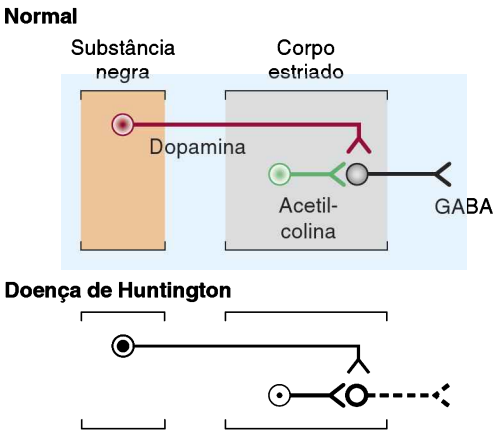


FIGURA 28-6 Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos na doença de Huntington. **Parte superior**: Os neurônios dopaminérgicos (vermelho) que se originam na substância negra normalmente inibem o efluxo GABAérgico do estriado, enquanto os neurônios colinérgicos (verde) exercem um efeito excitatório. **Parte inferior**: Na coreia de Huntington, pode haver perda de alguns neurônios colinérgicos, porém ocorre degeneração até mesmo de mais neurônios GABAérgicos (preto).

Tanto o GABA quanto a enzima (ácido glutâmico descarboxilase) relacionada com a sua síntese estão bastante reduzidos nos núcleos da base de pacientes com doença de Huntington, e os receptores de GABA estão envolvidos nas vias inibitórias. Verifica-se também um declínio significativo na concentração de colina-acetiltransferase, a enzima responsável pela síntese de acetilcolina, nos núcleos da base desses pacientes. Esses achados têm importância fisiopatológica e levaram a tentativas de alívio da coreia aumentando-se a atividade central do GABA ou da acetilcolina, porém com resultados decepcionantes. Em consequência, os fármacos mais usados para o controle da discinesia em pacientes com doença de Huntington ainda são os que interferem na atividade da dopamina. Entretanto, com todos esses fármacos mais recentes, a redução dos movimentos anormais talvez esteja associada a parkinsonismo iatrogênico.

A **reserpina** provoca depleção da dopamina cerebral ao impedir o seu armazenamento intraneuronal (ver Capítulo 6); é introduzida em baixas doses (p. ex., 0,25 mg/dia), e a dose diária é então aumentada de modo gradual (p. ex., em 0,25 mg a cada semana) até a ocorrência de benefícios ou até que os efeitos colaterais se tornem problemáticos. Uma dose diária de 2 a 5 mg com frequência é efetiva na supressão dos movimentos anormais, porém os efeitos colaterais podem consistir em hipotensão, depressão, sedação, diarreia e congestão nasal. A **tetrabenazina** (12,5 a 50 mg por via oral três vezes/dia) assemelha-se à reserpina na

depleção da dopamina cerebral e apresenta efeitos colaterais menos problemáticos. O tratamento com bloqueadores dos receptores de dopamina pós-sinápticos, como as fenotiazinas e as butirofenonas, também pode ser útil. O **haloperidol** é iniciado em uma pequena dose, por exemplo, 1 mg duas vezes ao dia, com aumento da dose a cada 4 dias, dependendo da resposta. Se o haloperidol não for útil, o tratamento com doses crescentes de **perfenazina** até um total de cerca de 20 mg ao dia é algumas vezes útil. Vários relatos recentes sugerem que a **olanzapina** também é útil; a dose varia de acordo com o paciente, porém uma dose de 10 mg ao dia costuma ser suficiente, embora algumas vezes se necessite de doses de até 30 mg ao dia. A farmacocinética e as propriedades clínicas desses fármacos são consideradas de modo mais pormenorizado em outra parte deste livro. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina podem reduzir a depressão, a agressão e a agitação.

Outras formas de coreia

A coreia hereditária benigna é herdada (usualmente, de modo autossômico dominante e, talvez, também de modo autossômico recessivo) ou surge espontaneamente. A coreia desenvolve-se no início da infância e não progride durante a vida adulta; não ocorre demência. Em pacientes com mutações do gene *TITF-1*, pode-se verificar também a presença de anormalidades pulmonares e da tireoide (síndrome cérebro-tireoide-pulmão). A coreia familiar também pode ocorrer como parte da síndrome de coreia-acantocitose, juntamente com tiques orolinguais, vocalizações, alterações cognitivas, convulsões, neuropatia periférica e atrofia muscular; os níveis séricos de β-lipoproteínas estão normais. As mutações do gene que codifica a coreína no 9q21 podem ser causais. O tratamento desses distúrbios hereditários é sintomático.

O tratamento é direcionado para a causa subjacente quando a coreia ocorre como complicação de distúrbios clínicos gerais, como tireotoxicose, policitemia vera rubra, lúpus eritematoso sistêmico, hipocalcemia e cirrose hepática. A coreia induzida por fármacos é tratada com suspensão da substância agressora, que pode ser levodopa, um fármaco antimuscarínico, anfetamina, lítio, fenitoína ou um anticoncepcional oral. Os fármacos neurolépticos também produzem discinesia aguda ou tardia (discutida adiante). A coreia de Sydenham é temporária e, em geral, tão leve que não há necessidade de tratamento farmacológico da discinesia; todavia, os fármacos bloqueadores da dopamina são efetivos para suprimi-la.

Balismo

A base bioquímica do balismo não é conhecida, porém a abordagem farmacológica ao tratamento é a mesma da coreia. O tratamento com haloperidol, perfenazina ou outros fármacos bloqueadores da dopamina é útil.

Atetose e distonia

A fase farmacológica desses distúrbios não é conhecida, e não existe nenhum tratamento clínico satisfatório para eles. Um subgrupo de pacientes responde de modo satisfatório à levodopa (distonia responsiva à dopa), justificando, portanto, uma prova terapêutica. Alguns pacientes com distonia respondem ao diazepam, à amantadina, a fármacos antimuscarínicos (em alta dose), à carbamazepina, ao baclofeno, ao haloperidol ou a fenotiazinas. Justifica-se uma prova terapêutica com essas abordagens farmacológicas, embora com frequência sem sucesso. Pacientes com distonias focais, como blefarospasmo ou torcicolo, beneficiam-se de injeções de toxina botulínica nos músculos hiperativos. A estimulação cerebral profunda é útil nos casos clinicamente refratários.

Tiques

A base fisiopatológica dos tiques permanece desconhecida. Tiques múltiplos e crônicos (**síndrome de Gilles de la Tourette**) podem exigir tratamento sintomático se o distúrbio for grave ou se tiver um impacto significativo na vida do paciente. A educação dos pacientes, de sua família e de professores é importante.

Uma abordagem farmacológica comum consiste no uso de **haloperidol**. Os pacientes são mais capazes de tolerar esse fármaco quando se inicia o tratamento com uma pequena dose (p. ex., 0,25 ou 0,5 mg/dia), que é aumentada de modo gradual (p. ex., em 0,25 mg a cada 4 ou 5 dias) durante as semanas seguintes, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. A maioria dos pacientes acaba necessitando de uma dose diária total de 3 a 8 mg. Os efeitos adversos consistem em distúrbios de movimento extrapiramidais, sedação, ressecamento da boca, visão turva e distúrbios gastrintestinais. A **pimozida**, outro antagonista dos receptores de dopamina, é útil como tratamento de primeira linha ou para pacientes que não respondem ou que são intolerantes ao haloperidol. O tratamento é iniciado com 1 mg/dia, e a dose é aumentada em 1 mg a cada 5 dias; a maioria dos pacientes necessita de 7 a 16 mg/dia. A pimozida apresenta efeitos colaterais semelhantes aos do haloperidol, porém pode causar irregularidades do ritmo cardíaco.

Embora não sejam aprovados pela FDA para o tratamento dos tiques ou da síndrome de Tourette, certos agonistas α-adrenérgicos podem ser preferidos como tratamento inicial, visto que têm menos tendência a causar efeitos colaterais extrapiramidais do que os agentes neurolépticos. A **clonidina** reduz os tiques motores ou vocais em cerca de 50% das crianças tratadas. O fármaco pode atuar ao reduzir a atividade nos neurônios noradrenérgicos no *locus caeruleus*. A clonidina é introduzida em uma dose de 2 a 3 mcg/kg/dia, com aumento para 4 mcg/kg/dia depois de duas semanas e, em seguida, se necessário, para 5 mcg/kg/dia. Pode causar uma queda transitória inicial da pressão arterial. O efeito colateral mais comum consiste em sedação; outros efeitos colaterais incluem salivação reduzida ou excessiva e diarreia. A **guanfacina**, outro agonista α-adrenérgico, também tem sido utilizada.

As fenotiazinas, como a flufenazina, são algumas vezes úteis para o tratamento dos tiques, assim como os agonistas da dopamina. Os antipsicóticos atípicos, como a risperidona e o aripiprazol, apresentam um perfil de efeitos colaterais mais favorável e podem ser particularmente úteis para pacientes com problemas comportamentais significativos. O clonazepam e a carbamazepina também têm sido utilizados. As propriedades farmacológicas desses fármacos são discutidas em outra parte deste livro.

A injeção de toxina botulínica A no local dos tiques problemáticos é algumas vezes útil. O tratamento de qualquer transtorno de déficit de atenção associado (p. ex., com adesivo de clonidina, guanfacina, pemolina, metilfenidato ou dextroanfetamina) ou de transtorno obsessivo-compulsivo (inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou clomipramina) pode ser necessário. Algumas vezes, a estimulação cerebral profunda é válida em casos refratários nos demais aspectos, porém é mais bem considerada, no momento, como abordagem de pesquisa.

Discinesias induzidas por fármacos

Os agonistas da levodopa ou da dopamina produzem diversas discinesias como fenômeno relacionado com a dose em

pacientes com doença de Parkinson; a redução da dose leva à sua reversão. Pode ocorrer também desenvolvimento de coreia em pacientes em uso de fenitoína, carbamazepina, anfetaminas, lítio e anticoncepcionais orais, havendo resolução com a suspensão da medicação agressora. A distonia tem ocorrido em consequência da administração de agentes dopaminérgicos, lítio, inibidores da recaptação de serotonina, carbamazepina e metoclopramida, enquanto o tremor postural resulta do uso de teofilina, cafeína, lítio, ácido valproico, hormônio tireoidiano, antidepressivos tricíclicos e isoproterenol.

A base farmacológica da discinesia aguda ou distonia algumas vezes precipitadas pelas primeiras doses de uma fenotiazina não está esclarecida. Na maioria dos casos, a administração parenteral de um fármaco antimuscarínico, como a benzatropina (2 mg por via intravenosa), a difenidramina (50 mg por via intravenosa) ou o biperideno (2 a 5 mg por via intravenosa ou intramuscular), alivia os movimentos anormais.

A **discinesia tardia,** um distúrbio caracterizado por uma variedade de movimentos anormais, constitui uma complicação comum do tratamento a longo prazo com neurolépticos ou metoclopramida (ver Capítulo 29). Sua base farmacológica precisa não está esclarecida. Uma redução da dose da medicação agressora, um bloqueador do receptor de dopamina, costuma agravar a discinesia, enquanto um aumento da dose pode suprimi-la. Os fármacos que mais tendem a produzir benefício sintomático imediato são os que interferem na função dopaminérgica, por depleção (p. ex., reserpina, tetrabenazina) ou por bloqueio dos receptores (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas). Paradoxalmente, os fármacos bloqueadores dos receptores são os que também causam a discinesia.

A **distonia tardia** costuma ser segmentar ou focal; a distonia generalizada é menos comum e ocorre em pacientes mais jovens. O tratamento é igual ao da discinesia tardia, porém os fármacos anticolinérgicos também são úteis; as distonias focais também podem responder à injeção local de toxina botulínica A. A **acatisia tardia** é tratada de modo semelhante ao parkinsonismo induzido por fármacos. A **síndrome do coelho**, outro distúrbio induzido por neurolépticos, manifesta-se por movimentos verticais rítmicos ao redor da boca; pode responder a fármacos anticolinérgicos.

Tendo em vista que as síndromes tardias que se desenvolvem em adultos com frequência são irreversíveis e não apresentam nenhum tratamento satisfatório, é preciso ter cuidado para se reduzir a probabilidade de sua ocorrência. Deve-se prescrever medicação antipsicótica apenas quando necessário, e ela deve ser periodicamente suspensa para se avaliar a necessidade de tratamento continuado e revelar uma discinesia incipiente. A tioridazina, uma fenotiazina com cadeia lateral de piperidina, é um agente antipsicótico efetivo que parece ter menos tendência do que a maioria dos outros antipsicóticos a causar reações extrapiramidais, talvez pelo fato de exercer pouco efeito sobre os receptores de dopamina no sistema estriatal. Por fim, os fármacos antimuscarínicos não devem ser prescritos rotineiramente a pacientes em uso de neurolépticos, visto que a combinação aumenta a probabilidade de discinesia.

A **síndrome neuroléptica maligna**, uma rara complicação do tratamento com neurolépticos, caracteriza-se por rigidez, febre, alterações do estado mental e disfunção autônoma (ver Tabela 16-4). Geralmente, os sintomas surgem no decorrer de 1 a 3 dias (em vez de minutos a horas, conforme observado na hipertermia maligna) e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. O tratamento consiste em suspensão dos fármacos antipsicóticos, lítio e anticolinérgicos; redução da temperatura corporal, e reidratação. O dantroleno, os agonistas da dopamina, a levodopa ou a amandatina são úteis, porém a síndrome neuroléptica maligna está associada a uma elevada taxa de mortalidade (até 20%).

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas caracteriza-se por um desconforto progressivo desagradável, que parece surgir de regiões profundas das pernas e, em certas ocasiões, dos braços. Os sintomas ocorrem particularmente quando os pacientes estão relaxados, sobretudo quando deitados ou sentados, e levam a uma necessidade premente de se mover. Esses sintomas podem retardar o início do sono. Além disso, pode ocorrer um transtorno do sono associado a movimentos periódicos durante o sono. Não se conhece a causa, porém o distúrbio é particularmente comum entre mulheres grávidas, bem como entre pacientes urêmicos ou diabéticos com neuropatia. Na maioria dos pacientes, não se identifica nenhuma causa predisponente óbvia, porém vários *loci* genéticos foram associados à síndrome (12q12-q21, 14q13-q31, 9p24-p22, 2q33 e 20p13).

Os sintomas podem desaparecer com a correção da anemia ferropriva coexistente e, com frequência, respondem a agonistas da dopamina, levodopa, diazepam, clonazepam, gabapentina ou opiáceos. A terapia dopaminérgica constitui o tratamento preferido para a síndrome das pernas inquietas e deve ser iniciada com agonistas da dopamina de ação longa (p. ex., **pramipexol**, 0,125 a 0,75 mg ou **ropinirol**, 0,25 a 4,0 mg 1 vez/dia) a fim de se evitar a exacerbação que pode estar associada ao uso de levodopa-carbidopa (100/25 ou 200/50 cerca de 1 hora antes do deitar). A exacerbação refere-se ao início mais precoce ou intensificação dos sintomas, ao início mais precoce dos sintomas em repouso e à resposta mais curta à medicação. Quando ocorre exacerbação com a levodopa, a dose diária deve ser reduzida, ou o fármaco, substituído por um agonista da dopamina. Quando surge em pacientes em uso de agonista, a dose diária deve ser reduzida ou fracionada, ou o fármaco, substituído por opioides. Quando há necessidade de opiáceos, devem-se usar aqueles com meias-vidas longas ou baixo potencial de adicção. A oxicodona com frequência é efetiva, e a dose, individualizada. A gabapentina constitui uma alternativa para os opioides e é administrada uma ou duas vezes ao dia (à tarde e antes do deitar); a dose inicial é de 300 mg ao dia, com aumento da dose conforme a resposta e a tolerância do paciente (para aproximadamente 1.800 mg/dia). Um estudo recente sugere que a pregabalina, um fármaco relacionado, também é efetiva em uma dose diária total de 150 a 300 mg, tomada em doses fracionadas.

Doença de Wilson

A doença de Wilson, um distúrbio de herança recessiva (13q14.3-q21.1) do metabolismo do cobre, caracteriza-se bioquimicamente pela redução das concentrações séricas de cobre e ceruloplasmina, patologicamente por um aumento acentuado da concentração de cobre no cérebro e nas vísceras, e clinicamente por sinais de disfunção hepática e neurológica. Os sinais neurológicos consistem em tremor, movimentos coreiformes, rigidez, hipocinesia e disartria e disfagia. Deve-se efetuar uma triagem dos irmãos de pacientes afetados quanto à doença de Wilson assintomática.

O tratamento envolve a remoção do excesso de cobre, seguida de manutenção do equilíbrio do cobre. O cobre de origem nutricional também deve ser mantido abaixo de 2 mg ao dia. A **penicilamina** (dimetilcisteína) vem sendo usada há muitos anos como principal agente para remoção do cobre. Trata-se de

um agente quelante, que forma um complexo em anel com o cobre. É facilmente absorvida pelo trato gastrintestinal, sofrendo rápida excreção na urina. Uma dose inicial comum em adultos é de 500 mg, três ou quatro vezes ao dia. Após ocorrer remissão, é possível reduzir a dose de manutenção, geralmente para não menos de 1 g por dia, que, em seguida, deve ser continuada indefinidamente. Os efeitos colaterais consistem em náuseas, vômitos, síndrome nefrótica, síndrome semelhante ao lúpus, pênfigo, miastenia, artropatia, neuropatia óptica e várias discrasias sanguíneas. Em cerca de 10% dos casos, ocorre agravamento neurológico com a penicilamina. O tratamento deve ser monitorado com exame frequente de urina e hemograma completo.

O **cloridrato de trientina**, outro agente quelante, é preferido à penicilamina por muitos, em virtude da menor probabilidade de reações medicamentosas ou agravamento neurológico. Pode ser usado em uma dose diária de 1 a 1,5 g. A trientina parece ter poucos efeitos colaterais, além de anemia discreta devido à deficiência de ferro em alguns pacientes. O **tetratiomolibdato** pode ser superior à trientina na preservação da função neurológica em pacientes com comprometimento neurológico e é administrado tanto durante quanto entre as refeições. Ainda não está comercialmente disponível.

O acetato de zinco, administrado por via oral, aumenta a excreção fecal de cobre e pode ser usado em associação com esses outros fármacos. A dose é de 50 mg três vezes ao dia. O sulfato de zinco (200 mg/dia por via oral) também tem sido usado para diminuir a absorção de cobre. O zinco bloqueia a absorção do cobre pelo trato gastrintestinal ao induzir a metalotioneína nas células intestinais. Sua principal vantagem é a sua baixa toxicidade em comparação com a de outros agentes anticobre, embora possa causar irritação gástrica quando introduzido.

O transplante de fígado é algumas vezes necessário. No momento, está sendo investigado o papel do transplante de hepatócitos e da terapia gênica.

RESUMO Fármacos usados nos distúrbios do movimento

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
LEVODOPA E COMBINAÇÕES				
• Levodopa	Transportada no sistema nervoso central (SNC) e convertida em dopamina (que não penetra no SNC); também convertida em dopamina na periferia	Melhora todos os sintomas da doença de Parkinson e produz efeitos dopaminérgicos periféricos significativos (ver o texto)	Doença de Parkinson: Terapia mais eficaz, porém nem sempre usada como primeiro fármaco, devido ao desenvolvimento de flutuações da resposta incapacitantes com o passar do tempo	Oral • efeito de ~ 6 a 8 h • *Toxicidade:* Desconforto gastrintestinal, arritmias, discinesias, fenômenos de liga-desliga e de desgaste, transtornos do comportamento • *Interações*: O uso com carbidopa diminui acentuadamente a dose necessária • O uso com inibidores da COMT ou MAO-B prolonga a duração do efeito
• *Levodopa + carbidopa: A carbidopa inibe o metabolismo periférico da levodopa a dopamina e diminui a dose necessária e a toxicidade; a carbidopa não penetra no SNC*				
• *Levodopa + carbidopa + entacapona: A entacapona é um inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) (ver adiante)*				
AGONISTAS DA DOPAMINA				
• Pramipexol	Agonista direto nos receptores D_3, não é um derivado do esporão do centeio	Diminui os sintomas do parkinsonismo • atenua as flutuações na resposta à levodopa	Doença de Parkinson: Pode ser usado como terapia inicial • também efetivo no fenômeno de liga-desliga	Oral • efeito de ~ 8 horas • *Toxicidade:* Náuseas, vômitos, hipotensão postural, discinesias, confusão, transtornos do controle de impulso, sonolência
• *Ropinirol: Semelhante ao pramipexol; não é derivado do esporão do centeio; D_2-agonista relativamente puro*				
• *Bromocriptina: Derivado do esporão do centeio; potente agonista dos receptores D_2; mais tóxica do que o pramipexol ou o ropinirol; hoje, raramente usada para efeito antiparkinsoniano*				
• *Apomorfina: Não é derivado do esporão do centeio; a via subcutânea é útil para tratamento de resgate na discinesia induzida por levodopa; alta incidência de náuseas e vômitos*				
INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (MAO)				
• Rasagilina	Inibe seletivamente a MAO-B; em doses mais altas, inibe também a MAO-A	Aumenta as reservas de dopamina nos neurônios; pode ter efeitos protetores	Doença de Parkinson: Adjuvante da levodopa • atenua a resposta à levodopa	Oral • *Toxicidade e Interações:* Pode causar síndrome serotoninérgica com a meperidina e, teoricamente, também com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos
• *Selegilina: Semelhante à rasagilina, uso adjuvante com levodopa; pode ser menos potente do que a rasagilina*				
INIBIDORES DA COMT				
• Entacapona	Inibe a COMT na periferia • não penetra no SNC	Diminui o metabolismo da levodopa e prolonga a sua ação	Doença de Parkinson	Oral • *Toxicidade:* Toxicidade aumentada da levodopa • náuseas, discinesias, confusão
• *Tolcapona: Igual à entacapona, porém penetra no SNC; alguma evidência de hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas*				

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS				
• Benzatropina	Antagonista nos receptores M nos núcleos da base	Diminui o tremor e a rigidez • pouco efeito sobre a bradicinesia	Doença de Parkinson	Oral • *Toxicidade:* Efeitos antimuscarínicos típicos — sedação, midríase, retenção urinária, constipação intestinal, confusão, ressecamento da boca
• *Biperideno, orfenadrina, prociclidina, triexifenidil: Agentes antimuscarínicos semelhantes com efeitos no SNC*				
FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA DE HUNTINGTON				
• Tetrabenazina, reserpina	Causa depleção dos transmissores de amina, particularmente dopamina, das terminações nervosas	Diminui a gravidade da coreia	Doença de Huntington • outras aplicações, ver Capítulo 11	Oral • *Toxicidade:* Hipotensão, sedação, depressão, diarreia • a tetrabenzamina é ligeiramente menos tóxica
FÁRMACOS USADOS NA SÍNDROME DE TOURETTE				
• Haloperidol, pimozida	Bloqueiam os receptores D_2 centrais	Diminuem a frequência e a gravidade dos tiques vocais e motores	Síndrome de Tourette • outras aplicações, ver Capítulo 29	Oral • *Toxicidade:* Parkinsonismo, outras discinesias • sedação • visão embaçada • ressecamento da boca • distúrbios gastrintestinais • a pimozida pode causar distúrbios do ritmo cardíaco
• *Clonidina: Efetiva em ~50% dos pacientes; ver o Capítulo 11 para farmacologia básica*				
• *Fenotiazinas, benzodiazepínicos, carbamazepina: Algumas vezes úteis*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Amantadina
Oral: cápsulas de 100 mg; xarope de 10 mg/mL

Apomorfina
Kit de titulação para injeção subcutânea: 10 mg/mL

Benzatropina
Oral: comprimidos de 0,5; 1, 2 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção

Biperideno
Oral: comprimidos de 2 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Bromocriptina
Oral: comprimidos de 2,5 mg; cápsulas de 5 mg

Carbidopa
Oral: comprimidos de 25 mg

Carbidopa/levodopa
Oral: comprimidos de 10 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa e 250 mg de levodopa
Oral de liberação prolongada: 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa; 50 mg de carbidopa e 200 mg de levodopa

Carbidopa/levodopa/entacapona
Oral: 12,5 mg de carbidopa, 50 mg de levodopa, 200 mg de entacapona; 18,75 mg de carbidopa, 75 mg de levodopa, 200 mg de entacapona; 25 mg de carbidopa, 100 mg de levodopa, 200 mg de entacapona; 31,25 mg de carbidopa, 125 mg de levodopa; 200 mg de entacapona; 37,5 mg de carbidopa, 150 mg de levodopa, 200 mg de entacapona; 50 mg de carbidopa, 200 mg de levodopa, 200 mg de entacapona

Entacapona
Oral: comprimidos de 200 mg

Levodopa
Oral: comprimidos, cápsulas de 100, 250, 500 mg

Orfenadrina
Oral: comprimidos de 100 mg
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 100 mg
Parenteral: 30 mg/mL para injeção

Penicilamina
Oral: cápsulas de 125, 250 mg; comprimidos de 250 mg

Pergolida
Oral: comprimidos de 0,05; 0,25; 1 mg

Pramipexol
Oral: comprimidos de 0,125; 0,25; 0,75; 1; 1,5 mg; comprimidos de liberação prolongada de 0,375; 0,75; 1,5; 3,0; 4,5 mg

Prociclidina
Oral: comprimidos de 5 mg

Rasagilina
Oral: comprimidos de 0,5; 1 mg

Ropinirol
Oral: comprimidos de 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5 mg; comprimidos de liberação prolongada de 2, 4, 6, 8, 12 mg

Selegilina
Oral: comprimidos, cápsulas de 5 mg; adesivo transdérmico de 6, 9, 12 mg

Tetrabenazina
Oral: comprimidos de 12,5; 25 mg

Tolcapona
Oral: comprimidos de 100, 200 mg

Trientina
Oral: cápsulas de 250 mg

Triexifenidil
Oral: comprimidos de 2,5 mg; elixir de 2 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 5 mg

REFERÊNCIAS

Allain H et al.: Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2008;84:25.

Aminoff MJ: Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. Ann Neurol 2006;59:562.

Angot E et al.: Are synucleinopathies prion-like disorders? Lancet Neurol 2010;9:1128.

Antonini A et al.: Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. CNS Drugs 2010;24:829.

Baldwin CM, Keating GM: Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. CNS Drugs 2007;21:1039.

Bestha DP et al.: Management of tics and Tourette's disorder: An update. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1813.

Bhidayasiri R, Tarsy D: Treatment of dystonia. Expert Rev Neurother 2006; 6:863.

Brewer GJ: The use of copper-lowering therapy with tetrathiomolybdate in medicine. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:89.

Bronstein JM et al.: Deep brain stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2010;68:165.

Christine CW et al.: Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology 2009;73:1662.

Cummings J, Winblad B: A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. Expert Rev Neurother 2007;7:1457.

Deng H et al.: Genetics of essential tremor. Brain 2007;130:1456.

Earley CJ et al.: Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. Handb Clin Neurol 2011;99:913.

Follett KA et al.: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362:2077.

Frank S: Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: An open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurol 2009;9:62.

Frank S, Jankovic J: Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. Drugs 2010;70:561.

Garcia-Borreguero D et al.: Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: Concept and management. Mov Disord 2007;22 (Suppl 18):S476.

Garcia-Borreguero D et al.: Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: A double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2010;74:1897.

Gasser T: Update on the genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22 (Suppl 17):S343.

Haq IU et al.: Apomorphine therapy in Parkinson's disease: A review. Expert Opin Pharmacother 2007;8:2799.

Hauser RA et al.: Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:541.

Huster D: Wilson disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:531.

Jankovic J: Treatment of dystonia. Lancet Neurol 2006;5:864.

Jankovic J, Stacy M: Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs 2007;21:677.

Kenney C et al.: Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Mov Disord 2007;22:193.

Kimber TE: An update on Tourette syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2010;10:286.

Kordower JH et al.: Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: A second case report. Mov Disord 2008;23:2303.

Lavenstein BL: Treatment approaches for children with Tourette's syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2003;3:143.

LeWitt PA et al.: AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. Lancet Neurol 2011;10:309.

Lorenz D, Deuschl G: Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. Curr Opin Neurol 2007;20:447.

Lorincz MT: Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci 2010;1184:173.

Maciunas RJ et al.: Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. J Neurosurg 2007;107:1004.

Mak CM, Lam CW: Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. Crit Rev Clin Lab Sci 2008;45:263.

Marks WJ Jr et al.: Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: A double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:1164.

Mink JW et al.: Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. Mov Disord 2006;21:1831.

Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: Clinical characteristics, pathogenesis and therapies. Drugs Today (Barc) 2007;43:97.

Oertel WH et al.: State of the art in restless legs syndrome therapy: Practice recommendations for treating restless legs syndrome. Mov Disord 2007;22(Suppl 18):S466.

Olanow CW et al.: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009;361:1268.

Olanow CW et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): Rationale, design, and baseline characteristics. Mov Disord 2008;23:2194.

Pahwa R et al.: Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007;68:1108.

Perlmutter JS, Mink JW: Deep brain stimulation. Annu Rev Neurosci 2006; 29:229.

Potenza MN et al.: Drug insight: Impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:664.

Sadeghi R, Ondo WG: Pharmacological management of essential tremor. Drugs 2010;70:2215.

Schapira AH: Treatment options in the modern management of Parkinson disease. Arch Neurol 2007;64:1083.

Schilsky ML: Wilson disease: Current status and the future. Biochimie 2009; 91:1278.

Schwartz M, Hocherman S: Antipsychotic-induced rabbit syndrome: Epidemiology, management and pathophysiology. CNS Drugs 2004;18:213.

Seeberger LC, Hauser RA: Levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2009;9:929.

Servello D et al.: Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: The surgery and stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:136.

Singer HS: Treatment of tics and Tourette syndrome. Curr Treat Options Neurol 2010;12:539.

Soares-Weiser KV, Joy C: Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD000208.

Stocchi F et al.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010;68:18.

Suchowersky O et al. Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:976.

Taylor RM et al.: Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: Experience at King's College Hospital and review of the literature. Eur J Pediatr 2009;168:1061.

Trenkwalder C, Paulus W: Restless legs syndrome: Pathophysiology, clinical presentation and management. Nat Rev Neurol 2010;6:337.

Weaver FM et al.: Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. JAMA 2009;301:63.

Weintraub D et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010;67:589.

Welter ML et al.: Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. Arch Neurol 2008; 65:952.

Wiggelinkhuizen M et al.: Systematic review: Clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:947.

Zesiewicz TA et al.: Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A relação do tremor com a atividade (tremor em repouso) neste caso constitui uma característica do parkinsonismo. O exame revela os achados clássicos da doença de Parkinson — tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e distúrbio da marcha; é comum haver uma assimetria das anormalidades observadas na doença de Parkinson. O prognóstico é que, com o passar do tempo, os sintomas irão se tornar mais generalizados. O tratamento farmacológico deve consistir em um agonista da dopamina (pramipexol ou ropinirol), porém talvez não haja necessidade de se iniciar o tratamento neste exato momento, a não ser que o paciente esteja incomodado com os sintomas. Embora as evidências sejam ainda incompletas, a rasagilina pode retardar a progressão da doença e também deve ser introduzida no tratamento.

CAPÍTULO

29

Agentes antipsicóticos e lítio

Herbert Meltzer, M.D., Ph.D.*

ESTUDO DE CASO

Um estudante de ensino médio de 17 anos de idade é encaminhado a uma clínica psiquiátrica para avaliação de suspeita de esquizofrenia. Após o estabelecimento do diagnóstico, o haloperidol é prescrito em uma dose gradualmente crescente, de modo ambulatorial. O fármaco diminui os sintomas positivos do paciente, porém acaba causando efeitos colaterais intoleráveis. Apesar de seu custo mais elevado, a risperidona é então prescrita; durante o ciclo de várias semanas de tratamento, a risperidona atenua os sintomas e é tolerada pelo paciente. Quais os sinais e sintomas que sustentam um diagnóstico inicial de esquizofrenia? No tratamento da esquizofrenia, quais são os benefícios oferecidos pelos fármacos antipsicóticos atípicos em comparação com os agentes tradicionais, como o haloperidol? Além do tratamento da esquizofrenia, que outras indicações clínicas exigem a consideração de fármacos nominalmente classificados como antipsicóticos?

AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Os agentes antipsicóticos têm a capacidade de reduzir os sintomas psicóticos em uma ampla variedade de condições, inclusive esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão psicótica, psicoses senis, várias psicoses orgânicas e psicoses induzidas por substâncias. Além disso, são capazes de melhorar o humor e de reduzir a ansiedade e os transtornos do sono, porém não constituem o tratamento de escolha quando esses sintomas representam o transtorno primário em pacientes não psicóticos. Um **neuroléptico** é um subtipo de agente antipsicótico que provoca elevada incidência de efeitos colaterais extrapiramidais (EEP) em doses clinicamente efetivas ou catalepsia em animais de laboratório. Os **agentes antipsicóticos "atípicos"** constituem, na atualidade, o tipo mais usado de antipsicótico.

História

A reserpina e a clorpromazina foram os primeiros fármacos que demonstraram utilidade na redução dos sintomas psicóticos na esquizofrenia. A reserpina foi usada apenas por um breve período de tempo com esse propósito e não é mais de interesse como agente antipsicótico. A clorpromazina é um agente neuroléptico, ou seja, provoca catalepsia em roedores e EEP nos seres humanos. A descoberta de que sua ação antipsicótica relaciona-se com o bloqueio dos receptores de dopamina (D ou DA) levou à identificação de outros compostos como antipsicóticos entre as décadas de 1950 e 1970. A descoberta da clozapina em 1959 levou ao reconhecimento de que os antipsicóticos não precisam causar EEP em seres humanos em doses clinicamente efetivas. A clozapina foi designada como agente antipsicótico atípico devido a essa dissociação; provoca menos EEP em doses antipsicóticas equivalentes tanto nos seres humanos quanto em animais de laboratório. Em consequência, houve uma grande mudança na prática clínica, que passou a substituir os antipsicóticos típicos pelo uso de um número cada vez mais crescente de fármacos atípicos, que também apresentam outras vantagens. A introdução de fármacos antipsicóticos resultou em modificações pronunciadas no tratamento da doença, inclusive hospitalização de curta duração, em lugar de vitalícia. Esses fármacos também demonstraram grande valia no estudo da fisiopatologia da esquizofrenia e outras psicoses. É preciso ressaltar que muitas autoridades não acreditam mais que a esquizofrenia e o transtorno bipolar sejam transtornos separados, porém parte de um *continuum* de transtornos cerebrais com características psicóticas.

Natureza da psicose e da esquizofrenia

O termo "psicose" denota uma variedade de transtornos mentais: a presença de delírios (crenças falsas), vários tipos de alucinações, habitualmente auditivas ou visuais, porém algumas vezes táteis ou olfatórias, e desorganização manifesta do pensamento no contexto de um sensório claro. A esquizofrenia é um tipo particular de psicose, caracterizada principalmente por sensório claro, porém com transtorno pronunciado do pensamento.

* O autor agradece a William Z. Potter, M.D., Ph.D., autor deste capítulo na edição anterior, por suas contribuições.

A psicose não é exclusiva da esquizofrenia e não está sempre presente em todos os pacientes com esquizofrenia.

A esquizofrenia é considerada um transtorno de neurodesenvolvimento. Isso significa a presença de alterações estruturais e funcionais do cérebro até mesmo *in utero* em alguns pacientes ou o seu desenvolvimento na infância e adolescência ou ambos. Estudos de gêmeos, de adoção e de famílias, estabeleceram que a esquizofrenia é um transtorno genético com alta hereditariedade. Não existe um único gene envolvido. As teorias atuais sustentam a participação de múltiplos genes, com mutações comuns e raras, incluindo grandes supressões e inserções (variações no número de cópias), combinando-se para produzir uma apresentação clínica e evolução muito variegadas.

A HIPÓTESE SEROTONINÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

A descoberta de que alucinógenos indólicos, como o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) e a mescalina, são agonistas da serotonina (5-HT) levou à pesquisa de alucinógenos na urina, no sangue e no cérebro de pacientes com esquizofrenia. Essa tentativa foi infrutífera, porém a identificação de muitos subtipos do receptor de 5-HT propiciou a descoberta fundamental de que a estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e, possivelmente, 5-HT_{2C} constitui a base dos efeitos alucinatórios desses agentes.

Foi constatado que o bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} representa um fator-chave no mecanismo de ação da principal classe de agentes antipsicóticos atípicos, dos quais a clozapina é o protótipo e que incluem, por ordem de introdução na prática médica mundial, a melperona, risperidona, zotepina, blonanseína, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, sertindol, paliperidona, iloperidona, asenapina e lurasidona. Esses fármacos são *agonistas inversos* do receptor 5-HT_{2A}, isto é, bloqueiam a atividade constitutiva de tais receptores. Esses receptores modulam a liberação de dopamina, norepinefrina (noradrenalina), glutamato, GABA e acetilcolina entre outros neurotransmissores, no córtex, na região límbica e no estriado. A estimulação dos receptores 5-HT_{2A} leva à despolarização dos neurônios glutamatérgicos, mas também à estabilização dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) nos neurônios pós-sinápticos. Recentemente, foi constatado que os alucinógenos são capazes de modular a estabilidade de um complexo constituído por receptores 5-HT_{2A} e NMDA.

A estimulação dos receptores 5-HT_{2C} proporciona um meio adicional de modular a atividade dopaminérgica cortical e límbica. A estimulação dos receptores 5-HT_{2C} leva à inibição da liberação cortical e límbica de dopamina. Muitos agentes antipsicóticos atípicos, por exemplo, clozapina, asenapina, olanzapina, são agonistas inversos do 5-HT_{2C}. Agonistas do 5-HT_{2C} estão sendo estudados como agentes antipsicóticos.

A HIPÓTESE DOPAMINÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia foi o segundo conceito baseado em neurotransmissores formulado, porém deixou de ser considerada adequada como explicação para todos os aspectos da esquizofrenia, em particular o prejuízo cognitivo. Entretanto, continua muito relevante para a compreensão das principais dimensões da esquizofrenia, como sintomas positivos e negativos (embotamento emocional, isolamento social, falta de motivação), comprometimento cognitivo e, possivelmente, depressão. É também essencial para entender os mecanismos de ação da maioria e, provavelmente, de todos os fármacos antipsicóticos.

Várias evidências sugerem que a atividade dopaminérgica límbica excessiva desempenha um papel na psicose. (1) Muitos fármacos antipsicóticos bloqueiam acentuadamente os receptores D_2 pós-sinápticos no sistema nervoso central, sobretudo no sistema mesolímbico e no estriatal-frontal, o que inclui agonistas parciais da dopamina, como o aripiprazol e o bifeprunox. (2) Os fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica, como a levodopa, as anfetaminas e a bromocriptina e apomorfina, agravam a esquizofrenia ou produzem nova psicose em alguns pacientes. (3) Foi constatado que a densidade de receptores de dopamina *post mortem* está aumentada nos cérebros de esquizofrênicos que não foram tratados com fármacos antipsicóticos. (4) Alguns estudos *post mortem* de indivíduos esquizofrênicos, mas nem todos, relataram um aumento dos níveis de dopamina e da densidade de receptores D_2 no núcleo *accumbens*, caudado e putâmen. (5) Os exames de imagem demonstraram uma liberação aumentada de dopamina estriatal induzida por anfetaminas, aumento da ocupação basal dos receptores D_2 estriatais pela dopamina extracelular e outras medidas compatíveis com aumento da síntese e liberação de dopamina estriatal.

Entretanto, a hipótese dopaminérgica está muito longe de fornecer uma explicação completa para todos os aspectos da esquizofrenia. Foi sugerido que a diminuição da atividade dopaminérgica cortical ou hipocampal está subjacente ao prejuízo cognitivo e sintomas negativos da esquizofrenia. Exames de imagem *post mortem* e *in vivo* da neurotransmissão dopaminérgica cortical, límbica, nigral e estriatal em indivíduos esquizofrênicos forneceram achados compatíveis com uma atividade dopaminérgica diminuída nessas regiões. Em estudos *post mortem*, foi relatada uma diminuição da inervação dopaminérgica no córtex temporal medial, córtex pré-frontal dorsolateral e hipocampo, bem como níveis diminuídos de DOPAC, um metabólito da dopamina, no cingulado anterior. Os exames de imagem realizados revelaram níveis aumentados de receptor de um pré-frontal, correlacionados com prejuízo da memória de trabalho.

O fato de que vários dos fármacos antipsicóticos atípicos exercem muito menos efeito sobre os receptores D_2, embora ainda sejam efetivos na esquizofrenia, redirecionou a atenção para o papel dos demais receptores de dopamina e de outros receptores. Os receptores de serotonina — em particular o subtipo de receptor 5-HT_{2A} — podem mediar os efeitos sinérgicos ou proteger contra as consequências extrapiramidais do antagonismo de D_2. Como resultado dessas considerações, a pesquisa passou a focar compostos passíveis de atuação sobre vários sistemas de transmissores-receptores, como, por exemplo, serotonina e glutamato. Os fármacos antipsicóticos atípicos compartilham a propriedade de antagonismo fraco dos receptores D_2 e bloqueio mais potente dos receptores 5-HT_{2A}.

A HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro (ver Capítulo 21). A fenciclidina e a cetamina são inibidores

não competitivos do receptor NMDA, que exacerbam tanto o comprometimento cognitivo quanto a psicose em pacientes com esquizofrenia. A PCP e uma substância relacionada, MK-801, aumentam a atividade locomotora e, de forma aguda ou crônica, uma variedade de prejuízos cognitivos em roedores e primatas. Esses efeitos foram amplamente utilizados como meio para desenvolver novos fármacos antipsicóticos capazes de aumentar a atividade cognitiva. Os antagonistas seletivos de 5-HT_{2A}, bem como os fármacos antipsicóticos atípicos, são muito mais potentes do que os D_2-antagonistas no bloqueio dos efeitos de PCP e MK-801. Este foi o ponto inicial para a hipótese de que a hipofunção dos receptores NMDA localizados nos interneurônios GABAérgicos, resultando em diminuição das influências inibitórias na função neuronal, contribui para a esquizofrenia. A diminuição da atividade GABAérgica pode induzir uma desinibição da atividade glutamatérgica distal, podendo levar a uma hiperestimulação dos neurônios corticais por meio de receptores não NMDA. As evidências preliminares sugerem que o LY2140023, um fármaco que atua como agonista do receptor de glutamato metabotrópico 2/3 (mGLuR2/3), pode ser efetivo na esquizofrenia.

O receptor NMDA, um canal iônico, necessita da glicina para a sua atividade integral. Foi sugerido que, em pacientes com esquizofrenia, o sítio de glicina do receptor NMDA não está totalmente saturado. Foram efetuados vários ensaios clínicos com altas doses de glicina para promover a atividade glutamatérgica, porém os resultados estão longe de serem convincentes. Na atualidade, inibidores do transporte da glicina estão em fase de desenvolvimento como possíveis agentes antipsicóticos.

As ampaquinas são fármacos que potencializam as correntes mediadas pelos receptores de glutamato do tipo AMPA. Em testes comportamentais, as ampaquinas mostram-se efetivas na correção de comportamentos em vários modelos animais de esquizofrenia e depressão. Protegem os neurônios de agressões neurotóxicas, em parte ao mobilizarem fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, ver também Capítulo 30).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Tipos químicos

Diversas estruturas químicas foram associadas a propriedades antipsicóticas. Os fármacos podem ser classificados em vários grupos, como mostram as Figuras 29-1 e 29-2.

A. Derivados da fenotiazina

Três subfamílias de fenotiazinas, baseadas sobretudo na cadeia lateral da molécula, já foram, entre os agentes antipsicóticos, os mais usados. Os derivados alifáticos (p. ex., **clorpromazina**) e os derivados de piperidina (p. ex., **tiorizadina**) são os menos potentes. Esses fármacos produzem mais sedação e ganho de

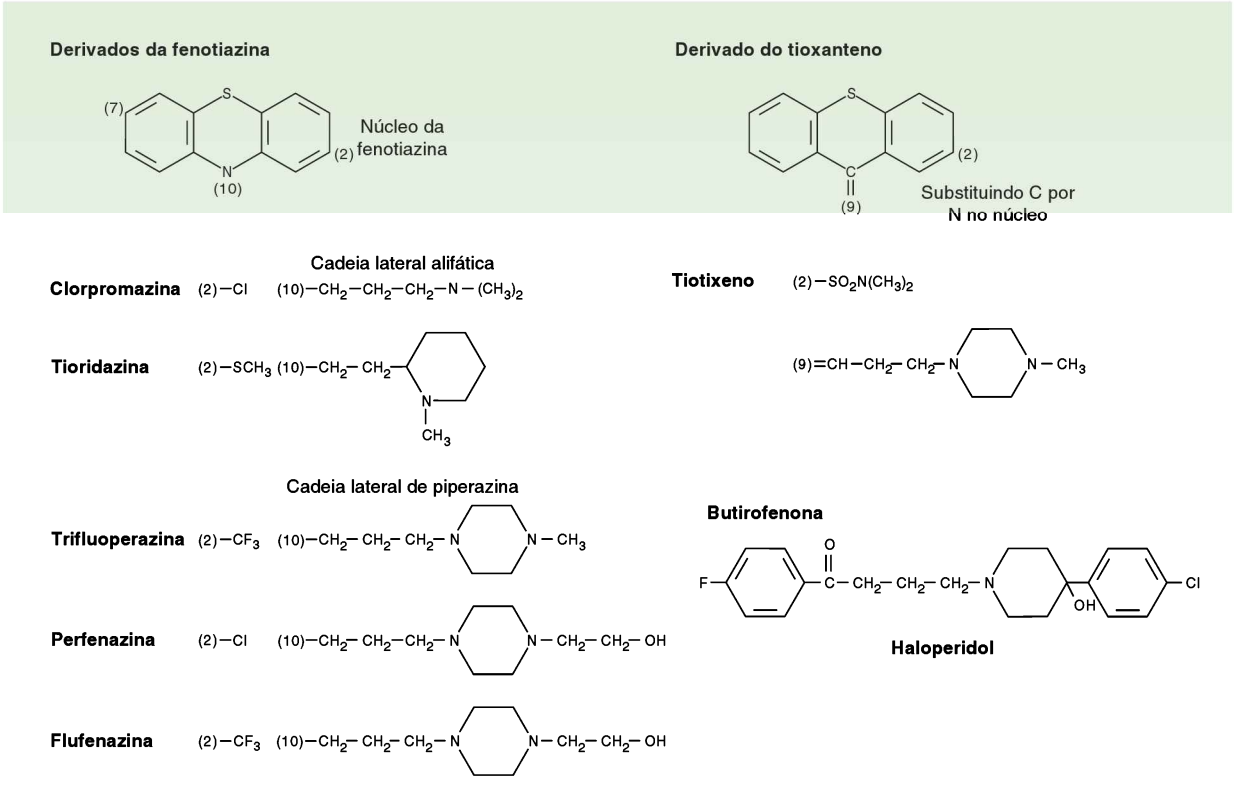


FIGURA 29-1 Fórmulas estruturais de alguns dos agentes antipsicóticos mais antigos: fenotiazinas, tioxantenos e butiroferonas. Apenas os membros representativos de cada tipo são mostrados.

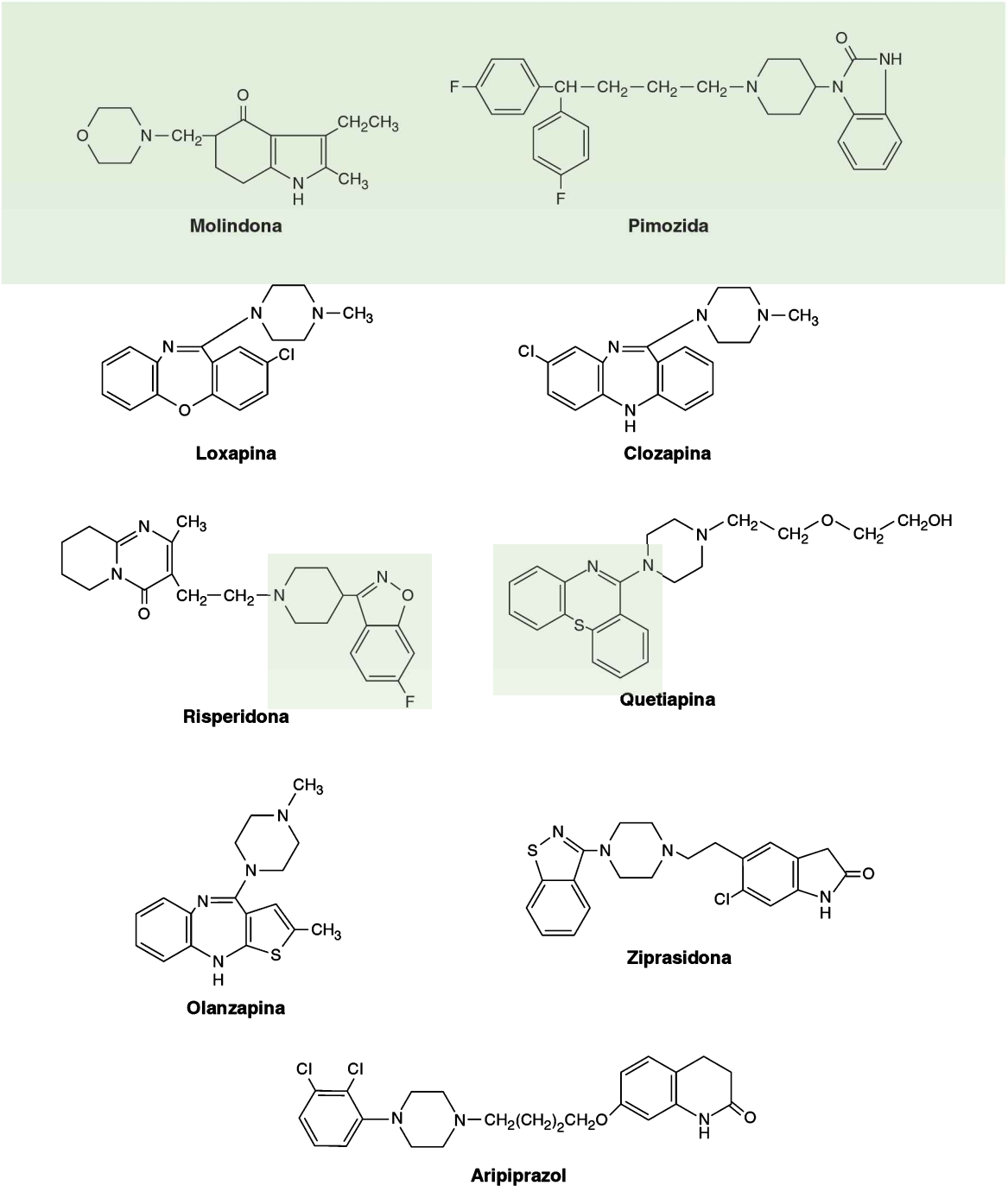


FIGURA 29-2 Fórmulas estruturais de alguns fármacos antipsicóticos mais recentes.

peso. Os derivados da piperazina são mais potentes (efetivos em doses mais baixas, porém não necessariamente mais eficazes). A perfenazina, um derivado da piperazina, foi um fármaco antipsicótico típico usado no estudo CATIE descrito no texto adiante. Os derivados da piperazina também são mais seletivos nos efeitos farmacológicos (Tabela 29-1).

Recentemente, um estudo de grande porte conduzido nos EUA (CATIE) relatou que a perfenazina foi tão efetiva quanto os fármacos antipsicóticos atípicos, com a modesta exceção da olanzapina, e concluíram que os fármacos antipsicóticos típicos constituem o tratamento de escolha para a esquizofrenia, com base em seu menor custo. Entretanto, houve inúmeras falhas no planejamento, na execução e na análise do estudo, razão pela qual só teve um modesto impacto na prática clínica. Em particular, deixou de considerar questões como dosagem da olanzapina, inclusão de pacientes resistentes ao tratamento, incentivo de pacientes a mudarem para medicações inerentes no planejamento, risco de discinesia tardia após uso prolongado de antipsicóticos típicos, até mesmo em baixas doses, e necessidade de grande tamanho das amostras em estudos de equivalência.

TABELA 29-1 Fármacos antipsicóticos: relação entre estrutura química e potência e toxicidades

Classe química	Fármaco	Razão D_2/5-HT_{2A}[1]	Potência clínica	Toxicidade extrapiramidal	Ação sedativa	Ação hipotensora
Fenotiazinas						
Alifática	Clorpromazina	Alta	Baixa	Média	Alta	Alta
Piperazínica	Flufenazina	Alta	Alta	Alta	Baixa	Muito baixa
Tioxanteno	Tiotixeno	Muito alta	Alta	Média	Média	Média
Butirofenona	Haloperidol	Média	Alta	Muito alta	Baixa	Muito baixa
Dibenzodiazepina	Clozapina	Muito baixa	Média	Muito baixa	Baixa	Média
Benzisoxazol	Risperidona	Muito baixa	Alta	Baixa[2]	Baixa	Baixa
Tienobenzodiazepina	Olanzepina	Baixa	Alta	Muito baixa	Média	Baixa
Dibenzodiazepina	Quetiapina	Baixa	Baixa	Muito baixa	Média	Baixa a média
Di-hidroindolona	Ziprasidona	Baixa	Média	Muito baixa	Baixa	Muito baixa
Di-hidrocarbostirila	Aripiprazol	Média	Alta	Muito baixa	Muito baixa	Baixa

[1] Razão entre afinidade com os receptores D_2 e 5-HT_{2A}.

[2] Em doses abaixo de 8 mg/dia.

B. Derivados do tioxanteno

Esse grupo de fármacos é exemplificado principalmente pelo tiotixeno.

C. Derivados da butirofenona

Esse grupo, do qual o **haloperidol** é o mais usado, apresenta uma estrutura muito diferente daquela dos dois grupos precedentes. O haloperidol, uma butirofenona, é o fármaco antipsicótico típico mais usado, apesar de seu elevado nível de EEP em relação aos fármacos antipsicóticos típicos. As difenilbutilpiperidinas são compostos estreitamente relacionados. As butirofenonas e congêneres tendem a ser mais potentes e a ter menos efeitos autônomos, porém apresentam maiores efeitos extrapiramidais do que as fenotiazinas (ver Tabela 29-1).

D. Outras estruturas

A pimozida e a molindona são fármacos antipsicóticos típicos. Não existe nenhuma diferença significativa quanto à eficácia entre esses fármacos antipsicóticos típicos mais recentes e os mais antigos.

E. Fármacos antipsicóticos atípicos

Clozapina, **asenapina**, **olanzapina**, **quetiapina**, **paliperidona**, **risperidona**, **sertindol**, **ziprasidona**, **zotepina** e **aripiprazol** são fármacos antipsicóticos atípicos (Figura 29-2). A clozapina é o protótipo. A paliperidona é a 9-hidroxi-risperidona, o metabólito ativo da risperidona. A risperidona é rapidamente convertida em 9-hidroxi-risperidona *in vivo* na maioria dos pacientes, à exceção de cerca de 10% deles, que são metabolizadores fracos. O sertindol está aprovado em alguns países da Europa, mas não nos EUA.

Esses fármacos apresentam farmacologia complexa, porém compartilham uma maior capacidade de alterar a atividade dos receptores 5-HT_{2A} do que de interferir na ação dos receptores D_2. Na maioria dos casos, atuam como agonistas parciais no receptor 5-HT_{1A}, produzindo efeitos sinérgicos com antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}. A maioria consiste em antagonistas dos receptores 5-HT_6 ou 5-HT_7.

A sulprida e a sulpirida constituem outra classe de agentes atípicos. Apresentam potência equivalente para os receptores D_2 e D_3, mas também são antagonistas 5-HT_7. Dissociam os EEP e a eficácia antipsicótica. Todavia, produzem também um aumento pronunciado nos níveis séricos de prolactina e não são tão desprovidos do risco de discinesia tardia quando outros fármacos, como a clozapina e a quetiapina.

Farmacocinética

A. Absorção e distribuição

Os fármacos antipsicóticos são, em sua maioria, absorvidos rapidamente, porém de modo incompleto. Além disso, muitos sofrem metabolismo de primeira passagem significativo. Por conseguinte, doses orais de clorpromazina e tioridazina apresentam uma disponibilidade sistêmica de 25 a 35%, enquanto o haloperidol, cujo metabolismo de primeira passagem é menor, apresenta uma disponibilidade sistêmica média de cerca de 65%.

A maioria dos fármacos antipsicóticos é altamente lipossolúvel e liga-se às proteínas (92 a 99%). Esses fármacos tendem a ter grandes volumes de distribuição (habitualmente mais de 7 L/kg). Em geral, apresentam uma duração de ação clínica muito mais longa do que seria estimado a partir de suas meias-vidas plasmáticas. Isso se equipara à ocupação prolongada dos receptores de dopamina D_2 no cérebro pelos fármacos antipsicóticos típicos.

Os metabólitos da clorpromazina podem ser excretados na urina várias semanas após a última dose do fármaco administrado cronicamente. As formulações injetáveis de ação longa podem causar algum bloqueio dos receptores D_2 no decorrer de 3 a 6 meses após a última injeção. O intervalo de tempo até a ocorrência de recidiva dos sintomas psicóticos é muito variável após a interrupção dos fármacos antipsicóticos. O tempo médio para a ocorrência de recidiva é de 6 meses em pacientes estáveis com esquizofrenia que interrompem o uso de medicação. A clozapina é uma exceção, visto que a ocorrência de recidiva após a sua suspensão é habitualmente rápida e grave.

Por conseguinte, a clozapina nunca deve ser interrompida de modo abrupto, a não ser que haja necessidade clínica devido à ocorrência de efeitos colaterais, como miocardite e agranulocitose, que constituem verdadeiras emergências médicas.

B. Metabolismo

Os fármacos antipsicóticos são, em sua maioria, quase totalmente metabolizados por oxidação ou desmetilação, catalisadas por enzimas microssômicas hepáticas do microssomo P450. A CYP2D6, a CYP1A2 e a CYP3A4 são as principais isoformas envolvidas (ver Capítulo 4). Deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas quando os fármacos antipsicóticos são combinados com outros agentes psicóticos ou fármacos — como o cetoconazol — que inibem várias enzimas do citocromo P450. Nas doses clínicas típicas, os fármacos antipsicóticos habitualmente não interferem no metabolismo de outros fármacos.

Farmacodinâmica

Os primeiros fármacos antipsicóticos fenotiazínicos, cujo protótipo é a clorpromazina, demonstraram ampla variedade de efeitos no sistema nervoso central, autônomo e endócrino. Embora a eficácia desses fármacos seja principalmente impulsionada pelo bloqueio do receptor D_2, suas ações adversas foram atribuídas aos efeitos bloqueadores de uma ampla variedade de receptores, inclusive de receptores α-adrenérgicos e muscarínicos, histamínicos H1 e 5-HT_2.

A. Sistemas dopaminérgicos

Cinco sistemas ou vias dopaminérgicas são importantes para a compreesão da esquizofrenia e do mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos. A primeira via — aquela mais estreitamente relacionada com o comportamento e com a psicose — é a via **mesolímbica-mesocortical**, que se projeta dos corpos celulares no tegmento ventral em feixes distintos de axônios até o sistema límbico e o neocórtex. O segundo sistema — a via **nigroestriatal** — consiste em neurônios que se projetam da substância negra para o estriado dorsal, que inclui o caudado e o putâmen; essa via está envolvida na coordenação do movimento voluntário. O bloqueio dos receptores D2 na via nigroestriatal é responsável pelos EEP. A terceira via — o sistema **tuberoinfundibular** — surge nos núcleos arqueados e neurônios periventriculares e libera dopamina na circulação porta-hipofisária. A dopamina liberada por esses hormônios inibe fisiologicamente a secreção de prolactina pela adenoipófise. O quarto sistema dopaminérgico — a via **medular-periventricular** — consiste em neurônios do núcleo motor do vago, cujas projeções não estão bem definidas. Esse sistema pode estar envolvido no comportamento alimentar. A quinta via — a **incerto-hipotalâmica** — estabelece conexões a partir da zona incerta medial até o hipotálamo e as amígdalas. Parece regular a fase motivacional antecipada do comportamento copulatório dos ratos.

Após a identificação da dopamina como neurotransmissor em 1959, foi constatado que seus efeitos sobre a atividade elétrica nas sinapses centrais e sobre a produção do segundo mensageiro AMPc sintetizado pela adenililciclase poderiam ser bloqueados por fármacos antipsicóticos, como a clorpromazina, o haloperidol e o tiotixeno. Tais evidências levaram à conclusão, no início da década de 1960, de que esses fármacos deveriam ser considerados como **antagonistas dos receptores de dopamina** e constituiriam um fator-chave no desenvolvimento da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, descrita anteriormente. Hoje, acredita-se que a ação antipsicótica seja produzida (pelo menos em parte) por sua capacidade de bloquear a dopamina para inibir a atividade da adenililciclase no sistema mesolímbico.

B. Receptores de dopamina e seus efeitos

No momento, já foram descritos cinco receptores de dopamina, consistindo em duas famílias separadas, os grupos de receptores semelhantes a D_1 e a D_2. O receptor D_1, é codificado por um gene no cromossomo 5, aumenta o AMPc pela ativação acoplada à G_s da adenililciclase e está localizado sobretudo no putâmen, no núcleo *accumbens* e no tubérculo e córtex olfatório. O outro membro dessa família, D_5, codificado por um gene no cromossomo 4, também aumenta o AMPc e é encontrado no hipocampo e no hipotálamo. A potência terapêutica dos fármacos antipsicóticos não se relaciona com a sua atividade pela ligação ao receptor (Figura 29-3, parte superior), tampouco um

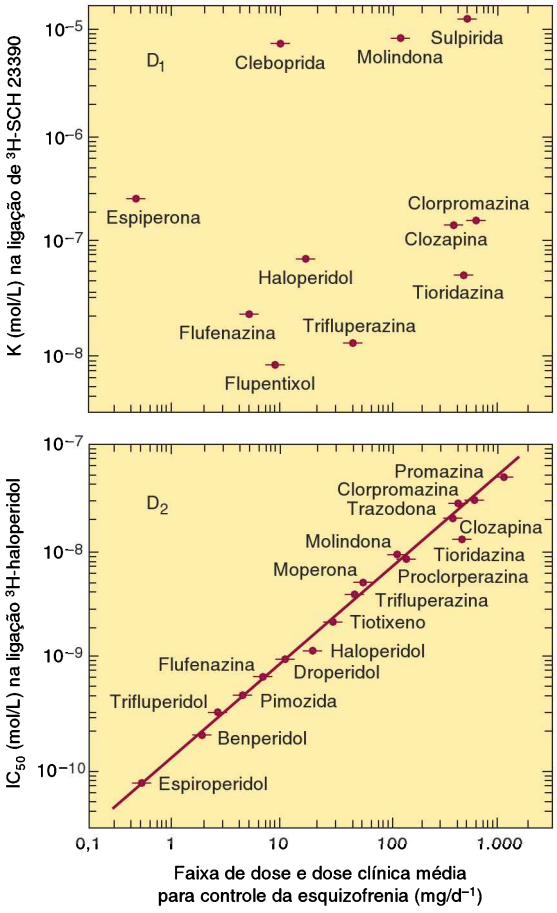


FIGURA 29-3 Correlações entre a potência terapêutica dos fármacos antipsicóticos e sua afinidade com a ligação aos receptores D_1 (*parte superior*) ou D_2 (*parte inferior*). A potência está indicada nos eixos horizontais e diminui para a direita. A afinidade de ligação com os receptores D_1 foi medida deslocando-se o ligante D_1-seletivo SCH 23390; a afinidade com os receptores D_2 foi medida de forma semelhante, deslocando-se o ligante D_2-seletivo, o haloperidol. A afinidade de ligação diminui para cima. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Seeman P: Dopamine receptors and the dopamine hypotesis of schizophrenia. Synapse 1987;1:133.)

D_1-antagonista seletivo demonstra ser um antipsicótico efetivo em pacientes com esquizofrenia. O receptor D_2, codificado no cromossomo 11, diminui o AMPc (por inibição acoplada à G_i da adenililciclase) e inibe os canais de cálcio, porém abre os de potássio. É encontrado em neurônios pré e pós-sinápticos no caudado-putâmen, no núcleo *accumbens* e no tubérculo olfatório. Acredita-se que um segundo membro dessa família, o receptor D_3, também codificado por um gene no cromossomo 11, diminui o AMPc e localiza-se no córtex frontal, no bulbo e no mesencéfalo. Os receptores D_4 também diminuem o AMPc e estão concentrados no córtex.

Os agentes antipsicóticos típicos bloqueiam os receptores D_2 em sua maior parte de modo estereosseletivo, e a sua afinidade de ligação correlaciona-se bastante com a potência antipsicótica clínica e extrapiramidal (Figura 29-3, parte inferior). Exames de imagem *in vivo* de ocupação dos receptores D_2 indicam que, quanto à sua eficácia antipsicótica, os fármacos antipsicóticos típicos devem ser administrados em doses suficientes para alcançar uma ocupação de pelo menos 60% nos receptores D_2 estriatais. Isso não é necessário no caso de fármacos antipsicóticos atípicos, como a clozapina e a olanzapina, que são efetivos em níveis mais baixos de ocupação, de 30 a 50%, provavelmente devido à elevada ocupação concomitante dos receptores 5-HT_{2A}. Os fármacos antipsicóticos típicos produzem EEP quando a ocupação dos receptores D_2 estriatais alcança 80% ou mais.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com aripiprazol mostra uma ocupação muito alta dos receptores D_2; todavia, esse fármaco não provoca EEP, visto que se trata de um agonista parcial dos receptores D_2. O aripiprazol também apresenta eficácia terapêutica por meio do antagonismo 5-HT_{2A} e, possivelmente, agonismo parcial de 5-HT_{2A}.

Tais achados foram incorporados na hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. Todavia, outros fatores complicam a interpretação dos dados sobre os receptores de dopamina. Por exemplo, os receptores de dopamina existem em formas de alta e baixa afinidade, e não se sabe se a esquizofrenia ou os fármacos antipsicóticos alteram as proporções de receptores nessas duas formas.

Não foi demonstrado de modo convincente que o antagonismo de qualquer receptor de dopamina, exceto o receptor D_2, possa desempenhar um papel na ação dos fármacos antipsicóticos. Os antagonistas seletivos e relativamente específicos dos receptores D_1, D_3 e D_4 foram testados inúmeras vezes, sem qualquer evidência de ação antipsicótica. A maioria dos agentes antipsicóticos atípicos recentes e alguns dos agentes tradicionais exibem maior afinidade com o receptor 5-HT_{2A}, do que com D_2 (Tabela 29-1), sugerindo um papel importante para o sistema 5-HT serotoninérgico na etiologia da esquizofrenia e na ação desses fármacos.

C. Diferenças entre fármacos antipsicóticos

Embora todos os fármacos antipsicóticos efetivos bloqueiem os receptores D_2, o grau de bloqueio em relação a outras ações nos receptores varia de modo considerável entre os fármacos. Foram realizados vários experimentos de associção ligante-receptor, no esforço de descobrir uma única ação do receptor que indicasse melhor a eficácia antipsicótica. Um resumo das afinidades relativas de ligação a receptores de vários agentes importantes nessas comparações ilustra a dificuldade de formular conclusões simples a partir do experimento:

Clorpromazina: $\alpha_1 = 5\text{-}HT_{2A} > D_2 > D_1$
Haloperidol: $D_2 > \alpha_1 > D_4 > 5\text{-}HT_{2A} > D_1 > H_1$
Clozapina: $D_4 = \alpha_1 > 5HT_{2A} > D_2 = D_1$
Olanzapina: $5\text{-}HT_{2A} > H_1 > D_4 > D_2 > \alpha_1 > D_1$
Aripiprazol: $D_2 = 5\text{-}HT_{2A} > D_4 > \alpha_1 = H_1 >> D_1$
Quetiapina: $H_1 > \alpha_1 > M_{1,3} > D_2 > 5\text{-}HT_{2A}$

Por conseguinte, a maioria dos agentes antipsicóticos atípicos e alguns típicos são, pelo menos, tão potentes na inibição dos receptores 5-HT_{2A} quanto na inibição dos receptores D_2. O mais recente deles, o aripiprazol, parece um agonista parcial dos receptores D_2. São também observados graus variáveis de antagonismo dos receptores α_2-adrenérgicos com a risperidona, clozapina, olanzapina quetiapina e aripiprazol.

Pesquisas atuais estão direcionadas para a descoberta de compostos antipsicóticos atípicos mais seletivos quanto ao sistema mesolímbico (com vistas à redução de seus efeitos sobre o sistema extrapiramidal) ou com efeitos sobre os receptores dos neurotransmissores centrais — como os de acetilcolina e aminoácidos excitatórios — que foram propostos como novos alvos para a ação antipsicótica.

Ao contrário da pesquisa difícil de receptores responsáveis pela *eficácia* antipsicótica, as diferenças nos efeitos dos vários antipsicóticos nos receptores explicam efetivamente muitas de suas *toxicidades* (Tabela 29-1 e 29-2). Em particular, a toxicidade extrapiramidal parece estar associada a uma alta potência D_2.

D. Efeitos psicológicos

A maioria dos fármacos antipsicóticos produz efeitos subjetivos desagradáveis em indivíduos não psicóticos. Os EEP leves a graves, inclusive acatisia, sonolência, inquietação efeitos autônomos, diferem daqueles associados a sedativos ou hipnóticos familiares.

Entretanto, são utilizadas baixas doses de alguns desses fármacos, em particular da quetiapina, para promover o início e a manutenção do sono, embora não haja nenhuma indicação aprovada quanto a tal uso.

TABELA 29-2 Efeitos farmacológicos colaterais dos fármacos antipsicóticos

Tipo	Manifestações	Mecanismo
Sistema nervoso autônomo	Perda da acomodação, boca seca, dificuldade de urinar, constipação intestinal	Bloqueio muscarínico dos receptores colinérgicos
	Hipotensão ortostática, impotência, falha na ejaculação	Bloqueio dos receptores α-adrenérgicos
Sistema nervoso central	Síndrome de Parkinson, acatisia, distonias	Bloqueio dos receptores de dopamina
	Discinesia tardia	Supersensibilidade dos receptores de dopamina
	Estado tóxico-confusional	Bloqueio muscarínico
Sistema endócrino	Amenorreia, galactorreia, infertilidade, impotência	Bloqueio dos receptores de dopamina, resultando em hiperprolactinemia
Outros	Ganho de peso	Possivelmente bloqueio H_1 e 5-HT_2 combinado

Indivíduos sem doença psiquiátrica aos quais se administram fármacos antipsicóticos, mesmo em baixas doses, apresentam prejuízo do desempenho, com base em vários testes psicomotores e psicométricos. Entretanto, os indivíduos psicóticos podem, em verdade, demonstrar melhoria no seu desempenho com o alívio da psicose. A capacidade dos fármacos antipsicóticos atípicos de melhorar algumas áreas da cognição em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar é controverso. Alguns indivíduos exibem uma acentuada melhoria, e, por esse motivo, a cognição deve ser avaliada em todos os pacientes com esquizofrenia; deve-se considerar uma prova terapêutica com um agente atípico, mesmo se os sintomas positivos estiverem bem controlados com agentes típicos.

E. Efeitos eletroencefalográficos

Os fármacos antipsicóticos produzem desvios no padrão de frequências eletroencefalográficas (EEG), lentificando-as habitualmente e aumentando a sua sincronização. O alentecimento (hipersincronia) é algumas vezes focal ou unilateral, o que pode levar a interpretações diagnósticas errôneas. As mudanças tanto da frequência quanto da amplitude induzidas por fármacos psicotrópicos são evidentes de imediato e podem ser quantificadas por técnicas eletrofisiológicas sofisticadas. Alguns dos agentes neurolépticos reduzem o limiar convulsivo e induzem padrões do EEG típicos de transtornos convulsivos; todavia, com titulação cuidadosa da dosagem, a maioria desses fármacos pode ser usada com segurança em pacientes epilépticos.

F. Efeitos endócrinos

Os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos, bem como a risperidona e a paliperidona, produzem elevações da prolactina (ver "Reações colaterais", adiante). Os antipsicóticos mais recentes, como a olanzapina, a quetiapina e o aripiprazol, causam elevações mínimas ou nenhum aumento da prolactina e riscos reduzidos de disfunção do sistema extrapiramidal e discinesia tardia, refletindo seu antagonismo D_2 *diminuído.*

G. Efeitos cardiovasculares

As fenotiazinas de baixa potência com frequência causam hipotensão ortostática e taquicardia. Ocorrem diminuição da pressão arterial média, resistência periférica e volume sistólico. Esses efeitos são previsíveis com base nas ações autônomas dos fármacos (Tabela 29-2). Foram registrados eletrocardiogramas anormais, sobretudo com tioridazina. As alterações consistem em prolongamento do intervalo QT e configurações anormais do segmento ST e das ondas T. Essas alterações são de imediato revertidas com a suspensão do fármaco. Entretanto, a tioridazina *não* está associada a um risco aumentado de *torsades* em comparação com outros antipsicóticos típicos, enquanto o haloperidol, que não aumenta o QT_c, está associado a esse risco.

Entre os antipsicóticos atípicos mais recentes, o prolongamento do intervalo QT ou QT_c, recebeu maior atenção. Como se acreditava que isso indicava um risco aumentado de arritmias perigosas, a aprovação do sertindol foi adiada, e a de ziprasidona e quetiapina foi acompanhada de advertências. Todavia, não há evidências de que isso possa realmente se traduzir em incidência aumentada de arritmias.

H. Testes de triagem em animais

A inibição do comportamento de fuga condicionado (mais não o não condicionado) constitui um dos testes mais preditivos da ação antipsicótica. Outro é a inibição do comportamento estereotipado induzido pela anfetamina ou apomorfina. Outros testes que indicam uma ação antipsicótica incluem a redução do comportamento exploratório sem sedação indevida, indução de um estado cataléptico, inibição de autoestimulação intracraniana das áreas de recompensa e prevenção dos vômitos induzidos por apomorfina. É difícil relacionar a maioria desses testes com qualquer modelo de psicose clínica.

A psicose produzida pela fenciclidina (PCP) tem sido utilizada como modelo para a esquizofrenia. Como esse fármaco é um antagonista do receptor de glutamato NMDA, foram feitas tentativas de desenvolvimento de fármacos antipsicóticos que atuassem como agonistas de NMDA. O receptor sigma e o antagonismo da colecistocinina do tipo b (CCK_b) também foram sugeridos como alvos potenciais. Até o momento, os modelos baseados nos receptores NMDA apontaram para agentes que modulam a liberação de glutamato como antipsicóticos potenciais. Os agonistas inversos de $5\text{-}HT_{2A}$, como a pimavanserina, a ritanserina e o M100907, são potentes inibidores da atividade locomotora induzida pela PCP, enquanto os D_2-antagonistas são, em comparação, relativamente fracos. Por conseguinte, os fármacos antipsicóticos atípicos que atuam como antagonistas $5\text{-}HT_{2A}$ parecem muito mais potentes do que os agentes antipsicóticos típicos em modelos de PCP.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Indicações

A. Indicações psiquiátricas

A **esquizofrenia** é a principal indicação para o uso de agentes antipsicóticos. Os fármacos antipsicóticos também são bastante usados em pacientes com transtorno bipolar psicótico (TB1), depressão psicótica e depressão resistente ao tratamento.

As formas **catatônicas** de esquizofrenia são mais bem tratadas com benzodiazepínicos por via intravenosa. Pode ser necessária a administração de fármacos antipsicóticos para o tratamento de componentes psicóticos dessa forma da doença após o término da catatonia, e tais fármacos continuam sendo a base do tratamento para o transtorno. Infelizmente, muitos pacientes exibem pouca resposta, e quase nenhum apresenta resposta completa.

Os fármacos antipsicóticos também estão indicados para **transtornos esquizoafetivos**, que compartilham características da esquizofrenia e dos transtornos afetivos. Nenhuma diferença fundamental foi demonstrada de modo confiável entre esses dois diagnósticos. É mais provável que façam parte de um *continuum* do transtorno bipolar. Os aspectos psicóticos da doença exigem tratamento com fármacos antipsicóticos, que podem ser usados com outros fármacos, como antidepressivos, lítio ou ácido valproico. A fase maníaca no transtorno afetivo bipolar com frequência exige tratamento com agentes antipsicóticos, embora o lítio ou o ácido valproico suplementado com benzodiazepínico de alta potência (p. ex., lorazepam ou clonazepam) sejam suficientes nos casos mais leves. Estudos clínicos controlados recentes sustentam a eficácia da monoterapia com antipsicóticos atípicos na fase aguda (até 4 semanas) da mania. O aripiprazol, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona e a ziprasidona foram aprovados para o tratamento das várias fases do transtorno bipolar. São mais efetivos na fase maníaca e no tratamento de manutenção.

À medida que a mania diminui, o fármaco antipsicótico pode ser suspenso, embora a manutenção com fármacos antipsicóticos atípicos tenha se tornado comum. Os estados não maníacos de excitação também são tratados com antipsicóticos, frequentemente em associação com benzodiazepínicos.

O uso de antipsicóticos também é indicado na **síndrome de Tourette**, no transtorno do comportamento em pacientes com **doença de Alzheimer** e, com antidepressivos, na **depressão psicótica**. Os antipsicóticos não estão indicados para o tratamento de várias síndromes de abstinência, como, por exemplo, de opioides. Em pequenas doses, os fármacos antipsicóticos foram promovidos (erroneamente) para o alívio da ansiedade associada a transtornos emocionais menores. Os sedativos ansiolíticos (ver Capítulo 22) são preferidos em termos de segurança e de aceitabilidade pelos pacientes.

B. Indicações não psiquiátricas

Os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos, com exceção da tioridazina, apresentam, em sua maioria, acentuado efeito **antiemético**. Essa ação deve-se ao bloqueio dos receptores de dopamina, tanto central (na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo) quanto perifericamente (nos receptores do estômago). Alguns fármacos, como a proclorperazina e a benzquinamida, são promovidos apenas como antieméticos.

As fenotiazinas com cadeias laterais mais curtas apresentam considerável ação de **bloqueio dos receptores H_1** e têm sido usadas para alívio do prurido ou, no caso da prometazina, como sedativos pré-operatórios. A butirofenona, droperidol, é usada em associação com um opioide, a fentanila, na **neuroleptoanestesia**. O uso de tais fármacos na prática da anestesia é descrito no Capítulo 25.

Escolha do fármaco

A escolha entre os fármacos antipsicóticos baseia-se sobretudo nas diferenças dos efeitos colaterais e possíveis diferenças na sua eficácia. Como o uso dos fármacos mais antigos ainda é disseminado, particularmente para pacientes tratados no setor público, o conhecimento de fármacos como a clorpromazina e o haloperidol continua relevante. Por conseguinte, deve-se estar familiarizado com um membro de cada uma das três subfamílias de fenotiazinas, com um membro do grupo do tioxanteno e butirofenona e com todos os compostos recentes — clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol. Cada um desses fármacos pode ter benefícios especiais para pacientes selecionados. A Tabela 29-3 apresenta um grupo representativo de fármacos antipsicóticos.

Os fármacos antipsicóticos típicos e atípicos apresentam igual eficácia no tratamento dos sintomas positivos em cerca de 70% dos pacientes com esquizofrenia e, provavelmente, em uma proporção semelhante de pacientes com transtorno bipolar. Entretanto, as evidências favorecem os fármacos atípicos quanto à obtenção de benefício para sintomas negativos e

TABELA 29-3 Alguns fármacos antipsicóticos representativos

Classe do fármaco	Fármaco	Vantagens	Desvantagens
Fenotiazinas			
Alifáticas	Clorpromazina[1]	Genérico, barato	Muitos efeitos colaterais, particularmente autônomos
Piperidínicas	Tioridazina[2]	Síndrome extrapiramidal discreta; genérico	Limite de 800 mg/dia; nenhuma forma parenteral; cardiotoxicidade
Piperazínicas	Flufenazina[3]	Forma de depósito também disponível (enantato, decanoato)	(?) Aumento da discinesia tardia
Tioxantenos	Tiotixeno	Forma parenteral também disponível; redução da discinesia tardia; (?) redução da discinesia tardia	Incertas
Butirofenonas	Haloperidol	Forma parenteral também disponível; genérico	Síndrome extrapiramidal grave
Dibenzoxazepina	Loxapina	(?) Ausência de ganho de peso	Incertas
Dibenzodiazepinas	Clozapina	Possibilidade de beneficiar pacientes resistentes ao tratamento; pouca toxicidade extrapiramidal	Possibilidade de causar agranulocitose em até 2% dos pacientes; redução relacionada com a dose do limiar convulsivo
Benzisoxazóis	Risperidona	Ampla eficácia; pouca ou nenhuma disfunção do sistema extrapiramidal com doses baixas	Disfunção do sistema extrapiramidal e hipotensão com doses mais altas
Tienobenzodiazepinas	Olanzapina	Efetiva contra sintomas negativos, bem como positivos; pouca ou nenhuma disfunção do sistema piramidal	Ganho de peso; redução relacionada com a dose do limiar convulsivo
Dibenzotiazepinas	Quetiapina	Semelhante à olanzapina, talvez com menos ganho de peso	Necessidade de doses altas se houver hipotensão associada; $t_{1/2}$ curta e administração de dose duas vezes ao dia
Di-hidroindolonas	Ziprasidona	Talvez menos ganho de peso do que com a clozapina, forma parenteral disponível	Prolongamento de QT_c
Di-hidrocarbosterílicos	Aripiprazol	Menor tendência ao ganho de peso, meia-vida longa, potencial de mecanismo novo	Incertas, possíveis novas toxicidades

[1] Outras fenotiazinas alifáticas: promazina, trifluprometazina.

[2] Outras fenotiazinas piperidinas: piperacetazina, mesoridazina.

[3] Outras fenotiazinas piperazinas: acetofenazina, perfenazina, carfenazina, proclorperazina, trifluoperazina.

cognição, risco diminuído de discinesia tardia e outras formas de EEP e elevações menos acentuadas dos níveis de prolactina.

Alguns dos fármacos antipsicóticos atípicos produzem mais ganho de peso e aumento dos lipídeos em comparação com alguns fármacos antipsicóticos típicos. Em uma pequena porcentagem de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de diabetes melito, com mais frequência observado durante o uso de clozapina e olanzapina. A ziprasidona é o fármaco atípico que produz o menor ganho de peso. A risperidona, a paliperidona e o aripiprazol produzem habitualmente pequenos aumentos do peso corporal e dos lipídeos. A asenapina e a quetiapina apresentam efeito intermediário. Com frequência, a clozapina e a olanzapina resultam em maiores aumentos do peso corporal e dos lipídeos. Por conseguinte, esses fármacos devem ser considerados como de segunda linha, a não ser que exista alguma indicação específica. Este é o caso da clozapina, que, quando administrada em altas doses (300 a 900 mg/dia), é efetiva na maioria dos pacientes com esquizofrenia refratária a outros fármacos, contanto que se continue o tratamento por um período de até 6 meses. Relatos de casos e vários estudos clínicos conduzidos sugerem que a olanzapina em altas doses, isto é, em doses de 30 a 45 mg/dia, também pode ser eficaz na esquizofrenia refratária, quando administrada durante um período de 6 meses. A clozapina é o único fármaco antipsicótico atípico indicado para a redução do risco de suicídio. Todos os pacientes com esquizofrenia que efetuaram tentativas de suicídio devem ser seriamente avaliados quanto ao possível uso de clozapina.

Em alguns estudos clínicos, demonstrou-se que os fármacos antipsicóticos recentes são mais efetivos do que os antigos no tratamento dos sintomas negativos. A forma psicótica da doença acompanhada de comportamento incontrolável provavelmente responde de modo satisfatório a todos os antipsicóticos potentes, porém com frequência ainda é tratada com fármacos antigos, que oferecem formulações intramusculares para tratamento agudo e crônico. Além disso, o baixo custo dos fármacos antigos contribui para o seu uso disseminado, a despeito do risco de EEP adversos. Vários dos antipsicóticos recentes, inclusive clozapina, risperidona e olanzapina, exibem uma superioridade em relação ao haloperidol em termos de resposta global em alguns estudos clínicos controlados. São necessários mais estudos comparativos com o aripiprazol para avaliar a sua eficácia relativa. Além disso, o perfil superior de efeitos colaterais dos agentes mais recentes e o risco baixo ou ausente de discinesia tardia sugerem que esses fármacos devem constituir a primeira linha de tratamento.

O melhor guia para a seleção de um fármaco para determinado paciente consiste nas respostas precedentes do paciente aos fármacos. Na atualidade, a clozapina limita-se aos pacientes que não responderam a doses substanciais de fármacos antipsicóticos convencionais. A agranulocitose e as convulsões associadas ao fármaco impedem o seu uso disseminado. O perfil superior de efeitos colaterais da risperidona (em comparação com o do haloperidol), em doses de 6 mg/dia ou menos, e o menor risco de discinesia tardia contribuíram para o seu uso disseminado. A olanzapina e a quetiapina podem apresentar um risco ainda menor e também tem o seu uso disseminado.

Dosagem

A faixa de dosagens efetivas entre os vários agentes antipsicóticos é ampla. As margens terapêuticas são substanciais. Em doses apropriadas, os antipsicóticos — com exceção da clozapina e, talvez, da olanzapina — apresentam eficácia igual em grupos de pacientes selecionados. Todavia, alguns pacientes que não respondem a um fármaco podem responder a outro; por esse motivo, há necessidade de se testar o uso de vários fármacos a fim de se encontrar o mais efetivo a determinado paciente. Os pacientes que se tornaram refratários a dois ou três agentes antipsicóticos administrados em doses substanciais tornam-se candidatos ao tratamento com clozapina ou olanzapina em altas doses. Verifica-se uma resposta a esses fármacos em 30 a 50% dos pacientes anteriormente refratários a doses padrão de outros fármacos antipsicóticos. Nesses casos, o risco aumentado da clozapina pode ser justificado.

Algumas relações de dosagem entre vários fármacos antipsicóticos, bem como as possíveis faixas terapêuticas, são apresentadas na Tabela 29-4.

TABELA 29-4 Relacionamentos de doses dos antipsicóticos

	Dose terapêutica efetiva mínima (mg)	Faixa habitual de doses diárias (mg)
Clorpromazina	100	100-1.000
Tioridazina	100	100-800
Trifluoperazina	5	5-60
Perfenazina	10	8-64
Flufenazina	2	2-60
Tiotixeno	2	2-120
Haloperidol	2	2-60
Loxapina	10	20-160
Molindona	10	20-200
Clozapina	50	300-600
Olanzapina	5	10-30
Quetiapina	150	150-800
Risperidona	4	4-16
Ziprasidona	40	80-160
Aripiprazol	10	10-30

Preparações parenterais

Dispõe-se de formas parenterais bem toleradas dos fármacos de alta potência mais antigos, o haloperidol e a flufenazina, para início rápido do tratamento, bem como para o tratamento de manutenção de pacientes que não aderem à terapia. Como os fármacos administrados por via parenteral podem ter uma biodisponibilidade muito maior do que por via oral, as doses devem corresponder a apenas uma fração daquelas administradas oralmente; além disso, deve-se consultar a literatura do fabricante. O decanoato de flufenazina e o de haloperidol são adequados à terapia de manutenção parenteral a longo prazo em pacientes que não conseguem ou que não irão tomar a medicação oral.

Esquemas de dosagem

Os fármacos antipsicóticos são com frequência administrados em doses diárias fracionadas, com titulação para uma dose efetiva. Deve-se tentar o uso do limite inferior da faixa posológica constante na Tabela 29-4 durante pelo menos várias semanas. Definida uma dosagem diária efetiva para determinado paciente, as doses podem ser administradas com menos frequência. Doses únicas diárias, habitualmente administradas à noite, são

praticáveis para muitos pacientes durante o tratamento de manutenção crônico. A simplificação dos esquemas de dosagem leva a uma melhor adesão do paciente ao tratamento.

Tratamento de manutenção

Uma minoria de pacientes esquizofrênicos pode recuperar-se de um episódio agudo e não necessitar de tratamento farmacológico adicional por períodos prolongados. Na maioria dos casos, a escolha fica entre o aumento de doses, "quando necessário", ou a adição de outros fármacos para exacerbações *versus* tratamento de manutenção contínuo com doses terapêuticas integrais. A escolha depende de fatores sociais, como disponibilidade da família ou de amigos familiarizados com os sintomas de recidiva inicial e pronto acesso ao tratamento.

Combinações de fármacos

A combinação de fármacos antipsicóticos confunde a avaliação de sua eficácia. Entretanto, o uso de combinações é disseminado e consiste em uma prática sustentada por dados experimentais emergentes. Os antidepressivos tricíclicos ou, com mais frequência, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são usados com agentes antipsicóticos para a qual complica sintomas de depressão, a esquizofrenia. A evidência quanto à utilidade dessa polifarmácia é mínima. A terapia eletroconvulsiva (TEC) constitui um adjuvante útil dos fármacos antipsicóticos, não apenas para o tratamento dos sintomas de humor, mas também para o controle dos sintomas positivos. A terapia eletroconvulsiva pode aumentar os efeitos da clozapina, quando as doses máximas do fármaco não são efetivas. Em contrapartida, a adição de risperidona à clozapina não é benéfica. Algumas vezes, acrescenta-se lítio ou ácido valproico aos agentes antipsicóticos com benefício para os pacientes que não respondem aos últimos fármacos isoladamente. Há algumas evidências de que a lamotrigina é mais efetiva do que qualquer um dos outros estabilizadores do humor em tais casos (ver adiante). Não se sabe ao certo se esses casos de terapia de combinação bem-sucedida constituem diagnósticos errôneos de mania ou transtorno esquizoafetivo. Os benzodiazepínicos podem ser úteis para pacientes com sintomas de ansiedade ou insônia não controlados por antipsicóticos.

Reações colaterais

Os efeitos indesejáveis dos fármacos antipsicóticos representam, em sua maioria, extensões de suas ações farmacológicas conhecidas (Tabelas 29-1 e 29-2), porém alguns efeitos são de natureza alérgica, e outros, idiossincrásicos.

A. Efeitos comportamentais

É desagradável tomar os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos. Muitos pacientes interrompem o uso desses fármacos em virtude dos efeitos colaterais, que podem ser atenuados pela administração de pequenas doses durante o dia, sendo a porção principal administrada ao deitar. Uma "pseudodepressão" causada pela acinesia induzida por fármaco costuma responder ao tratamento com fármacos antiparkinsonianos. Outras pseudodepressões são causadas por doses mais altas do que o necessário em um paciente com remissão parcial, no qual a redução da dose aliviaria os sintomas. Podem ocorrer estados tóxico-confusionais durante a administração de doses muito altas de fármacos que apresentam ações antimuscarínicas proeminentes.

B. Efeitos neurológicos

As reações extrapiramidais que ocorrem no início do tratamento com os agentes mais antigos incluem a **síndrome de Parkinson típica, acatisia** (inquietação incontrolável) e **reações distônicas agudas** (retrocolo espástico ou torcicolo). O parkinsonismo pode ser tratado, quando necessário, com fármacos antiparkinsonismo convencionais, do tipo antimuscarínicos ou, em raros casos, com amantadina. (A levodopa nunca deve ser utilizada nesses pacientes.) O parkinsonismo pode ser autolimitado, de modo que se deve efetuar uma tentativa de suspensão dos fármacos antiparkinsonismos a cada 3 a 4 meses. A acatisia e as reações distônicas também respondem a esse tratamento, porém muitos médicos preferem usar um anti-histamínico sedativo com propriedades anticolinérgicas, como, por exemplo, difenidramina, que pode ser administrada por via parenteral ou oral.

A **discinesia tardia**, como o próprio nome sugere, é uma síndrome de ocorrência tardia de movimentos coreatetoides anormais. Trata-se do efeito indesejável mais importante dos fármacos antipsicóticos. É causada por uma deficiência colinérgica relativa, secundária à supersensibilidade de receptores de dopamina no caudado-putâmen. A prevalência varia enormemente, porém estima-se que a discinesia tardia tenha ocorrido em 20 a 40% dos pacientes sob tratamento crônico antes da introdução dos antipsicóticos atípicos recentes. O reconhecimento precoce é importante, diante da dificuldade de reversão dos casos avançados. Todo paciente com discinesia tardia tratado com um fármaco antipsicótico típico ou, possivelmente, com risperidona ou paliperidona deve passar para a quetiapina ou clozapina, os agentes atípicos com menor probabilidade de causarem discinesia tardia. Muitos tratamentos foram propostos, porém a sua avaliação apresenta limitações em virtude de a evolução do transtorno ser variável e, algumas vezes, autolimitada. Pode-se considerar também a redução da dose. A maioria das autoridades concorda que a primeira etapa deve consistir na interrupção ou redução da dose do agente antipsicótico atual ou mudança para um dos fármacos atípicos recentes. Uma segunda etapa lógica seria eliminar todos os fármacos com ação anticolinérgica central, em particular os fármacos antiparkinsonismos e os antidepressivos tricíclicos. Essas duas etapas são, com frequência, suficientes para obtenção de melhoria. Se falharem, a adição de diazepam, em doses altas de até 30 a 40 mg/dia, pode contribuir para a melhoria ou aumentar a atividade GABAérgica.

As **convulsões**, embora reconhecidas como uma complicação do tratamento com clorpromazina, eram tão raras com os fármacos mais antigos de alta potência que merecem pouca consideração. Entretanto, podem ocorrer novas convulsões em 2 a 5% dos pacientes tratados com clozapina. Na maioria dos casos, o uso de anticonvulsivante controla as convulsões.

C. Efeitos sobre o sistema nervoso autônomo

Os pacientes são capazes de tolerar, em sua maioria, os efeitos colaterais antimuscarínicos dos fármacos antipsicóticos. Os pacientes que se sentem excessivamente desconfortáveis ou que desenvolvem retenção urinária ou outros sintomas graves podem mudar para um fármaco sem ação antimuscarínica significativa. A hipotensão ortostática ou o comprometimento da ejaculação — complicações comuns da terapia com clorpromazina ou mesoridazina — devem ser tratadas pela troca por fármacos com ações bloqueadoras menos acentuadas dos receptores adrenérgicos.

D. Efeitos metabólicos e endócrinos

O ganho de peso é muito comum, sobretudo com clozapina e olanzapina, e exige monitoração da ingestão de alimentos, especialmente de carboidratos. Pode-se observar o desenvolvimento de hiperglicemia, porém ainda não foi esclarecido se ela é secundária à resistência à insulina associada ao ganho de peso ou se é causada por outros mecanismos potenciais. Pode ocorrer hiperlipidemia. O tratamento do ganho de peso, da resistência à insulina e dos níveis elevados de lipídeos deve incluir a monitoração do peso a cada visita e a medição dos níveis de glicemia e lipídeos em jejum a intervalos de 3 a 6 meses. A determinação da hemoglobina A_{1C} pode ser útil quando é impossível certificar-se da obtenção de um nível de glicemia em jejum. Foi relatada a ocorrência de cetoacidose diabética em alguns casos. A razão de triglicerídeos:HDL deve ser inferior a 3,5 nas amostras em jejum. Níveis mais altos indicam risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica.

A hiperprolactinemia em mulheres resulta na síndrome de amenorreia-galactorreia e infertilidade; nos homens, podem ocorrer perda da libido, impotência e infertilidade. A hiperprolactinemia pode causar osteoporose, em especial em mulheres. Se não for indicada a redução da dose, ou se esta não for efetiva no controle desse padrão, recomenda-se a troca por um dos fármacos atípicos que não provocam elevação nos níveis de prolactina, como, por exemplo, aripiprazol.

E. Reações tóxicas ou alérgicas

Raramente, ocorrem agranulocitose, icterícia colestática e erupções cutâneas durante o uso de fármacos antipsicóticos de alta potência atualmente utilizados.

Diferentemente de outros agentes antipsicóticos, a clozapina causa agranulocitose em uma porcentagem pequena, porém significativa, de pacientes — cerca de 1 a 2% daqueles tratados. Esse efeito grave e potencialmente fatal pode desenvolver-se com rapidez, em geral entre 6 a 18 semanas de terapia. Não se sabe se representa uma reação imune, mas parece reversível com a suspensão do fármaco. *Devido ao risco de agranulocitose, os pacientes em uso de clozapina precisam efetuar hemogramas completos semanalmente nos primeiros 6 meses de tratamento e, depois, a cada 3 semanas.*

F. Complicações oculares

Depósitos nas porções anteriores do olho (córnea e cristalino) constituem uma complicação comum da terapia com clorpromazina. O fármaco pode acentuar o processo normal de envelhecimento do cristalino. A tioridazina é o único fármaco antipsicótico que provoca depósitos na retina, os quais, nos casos avançados, lembram a retinite pigmentosa. Os depósitos estão habitualmente associados a um "acastanhamento" da visão. A dose diária máxima de tioridazina foi limitada a 800 mg/dia para reduzir a possibilidade dessa complicação.

G. Toxicidade cardíaca

A tioridazina em doses acima de 300 mg ao dia está quase sempre associada a anormalidades menores das ondas T, facilmente reversíveis. As superdosagens de tiporidazina estão associadas a arritmias ventriculares significativas, como *torsades de pointes*, bloqueio da condução cardíaca e morte súbita; não se sabe ao certo se o fármaco pode causar esses mesmos distúrbios quando administrado em doses terapêuticas. Tendo em vista as possíveis ações semelhantes à quinidina e antimuscarínicas aditivas com vários antidepressivos tricíclicos, a tioridazina só deve ser associada a tais fármacos com muita cautela. Entre os agentes atípicos, a ziprasidona comporta o maior risco de prolongamento do QT e, portanto, não deve ser associada a outros fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo a tioridazina, a pimozida e os fármacos antiarrítmicos do grupo 1A ou 3. A clozapina está algumas vezes associada a miocardite e precisa ser interrompida se houver manifestação da doença. A morte súbita causada por arritmias é comum na esquizofrenia. Nem sempre está relacionada com fármacos, e não foram conduzidos estudos que mostrem definitivamente um risco aumentado decorrente de determinados fármacos. A monitoração do prolongamento do QT_C demonstrou pouca utilidade, a não ser que os valores aumentem para mais de 500 ms, e isso seja manifestado em múltiplas faixas de ritmo ou estudo com monitor Holter. Um estudo da ziprasidona *versus* olanzapina em 20.000 pacientes mostrou um risco mínimo ou nenhum aumento de risco de *torsades de pointes* ou morte súbita em pacientes que foram randomizados para tratamento com ziprasidona.

H. Uso durante a gravidez; dismorfogênese

Embora os fármacos antipsicóticos pareçam relativamente seguros na gravidez, um pequeno aumento no risco teratogênico pode passar despercebido. Questões acerca do uso desses fármacos durante a gravidez e a decisão quanto ao aborto em uma gravidez na qual o feto já foi exposto devem ser solucionadas individualmente. Se for possível manter uma mulher grávida sem uso de fármacos antipsicóticos durante a gravidez, essa conduta é desejável, devido aos efeitos de tais medicamentos sobre os neurotransmissores envolvidos no neurodesenvolvimento.

I. Síndrome neuroléptica maligna

Esse transtorno potencialmente fatal ocorre em pacientes extremamente sensíveis aos efeitos extrapiramidais dos agentes antipsicóticos (ver Capítulo 16). O sintoma inicial consiste em acentuada rigidez muscular. Se a sudorese estiver reduzida, como ocorre frequentemente durante o tratamento com fármacos anticolinérgicos, pode-se verificar o aparecimento de febre, que muitas vezes alcança níveis perigosos. A leucocitose por estresse e a febre alta associadas a essa síndrome podem sugerir erroneamente um processo infeccioso. Com frequência, ocorre instabilidade autônoma, com alteração da pressão arterial e frequência do pulso.

Os níveis de creatinocinase do tipo muscular costumam estar elevados, refletindo uma lesão muscular. Acredita-se que essa síndrome resulte de um bloqueio excessivamente rápido dos receptores pós-sinápticos de dopamina. Em consequência, ocorre uma forma grave de síndrome extrapiramidal. No início da evolução, é válido o tratamento vigoroso da síndrome extrapiramidal com fármacos antiparkinsonismo. Os relaxantes musculares, em particular o diazepam, com frequência são úteis. Foi relatada a utilidade de outros relaxantes musculares, como o dantroleno, ou agonistas da dopamina, como a bromocriptina. Se houver febre, deve-se tentar o resfriamento do paciente com medidas físicas. Na atualidade, são reconhecidas várias formas menores dessa síndrome. Indica-se a troca por um fármaco atípico após a recuperação.

Interações medicamentosas

Os antipsicóticos produzem interações farmacodinâmicas mais importantes do que interações farmacocinéticas devido a seus múltiplos efeitos. Observam-se efeitos aditivos quando

esses fármacos são associados a outros com efeitos sedativos, ação bloqueadora dos receptores α-adrenérgicos, efeitos anticolinérgicos e — no caso de tioridazina e ziprasidona — ação semelhante à da quinidina.

Foi relatada uma variedade de interações farmacocinéticas, porém nenhuma de grande importância clínica.

Superdosagens

As intoxicações com agentes antipsicóticos (diferentemente dos antidepressivos tricíclicos) raramente são fatais, com exceção daquelas causadas pela mesoridazina e tioridazina. Em geral, a sonolência evolui para o coma, com um período intermediário de agitação. A excitabilidade neuromuscular aumenta e evolui para convulsões. As pupilas são mióticas, e os reflexos tendíneos profundos estão diminuídos. A hipotensão e a hipotermia são a regra, embora possa ocorrer febre posteriormente no decorrer da evolução. Os efeitos letais da mesoridazina e da tioridazina estão relacionados com a indução de taquiarritmias ventriculares. Os pacientes devem receber o tratamento "ABCD" habitual para intoxicações (ver Capítulo 58) e terapia de suporte. O tratamento das superdosagens de tioridazina e mesoridazina, complicadas por arritmias cardíacas, assemelha-se ao dos antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 30).

Tratamento psicossocial e recuperação cognitiva

Os pacientes com esquizofrenia necessitam de apoio psicossocial, baseado em atividades da vida diária, incluindo atividades domésticas, atividades sociais, retorno à escola, obtenção do nível ideal de trabalho passível de ser executado e restauração das interações sociais. Infelizmente, o financiamento desse componente crucial do tratamento foi reduzido nos últimos anos. Assistência individual e serviços de terapia constituem uma parte vital do programa de tratamento que deve ser oferecido a pacientes com esquizofrenia. Os pacientes com primeiro episódio necessitam particularmente desse suporte, visto que com frequência negam a doença e não aderem à medicação.

Benefícios e limitações do tratamento farmacológico

Conforme assinalado no início do capítulo, os fármacos antipsicóticos tiveram grande impacto no tratamento psiquiátrico. Em primeiro lugar, fizeram com que a maioria dos pacientes hospitalizados há um longo tempo pudesse ter uma vida em comunidade. Para muitos pacientes, essa mudança promoveu uma vida de melhor qualidade em condições mais humanas e, em vários casos, tornou possível a sua vida sem o uso frequente de restrições físicas. Para outros, a tragédia de uma existência sem objetivo está sendo hoje vivida nas ruas de nossas comunidades, e não em instituições para transtornos mentais.

Em segundo lugar, esses fármacos antipsicóticos determinaram uma mudança acentuada do pensamento psiquiátrico para uma orientação mais biológica. Em parte, como resultado da pesquisa estimulada pelos efeitos desses fármacos na esquizofrenia, hoje sabemos muito mais sobre a fisiologia e farmacologia do sistema nervoso central do que sabíamos antes da introdução desses fármacos. Todavia, apesar de muitas pesquisas, a esquizofrenia continua sendo um mistério científico e um desastre pessoal para o paciente. Embora a maior parte dos pacientes esquizofrênicos obtenha algum grau de benefício com o uso de tais fármacos — em alguns casos, um benefício substancial —, nenhum deles torna-se saudável.

■ LÍTIO, FÁRMACOS ESTABILIZADORES DO HUMOR E OUTROS TRATAMENTOS PARA O TRANSTORNO BIPOLAR

O transtorno bipolar, antigamente conhecido como transtorno maníaco-depressivo, foi considerado como um transtorno psicótico distinto da esquizofrenia no final do século XIX. Antes, ambos os transtornos eram considerados parte de um *continuum*. Entretanto, é irônico o fato de que as evidências atuais apontem para a existência de uma acentuada sobreposição desses transtornos. Isso não significa que não haja diferença fisiopatológica importante, ou que alguns tratamentos farmacológicos sejam diferentemente efetivos em tais transtornos. De acordo com o *DSM-IV*, trata-se de entidades mórbidas distintas, enquanto as pesquisas continuam definindo as dimensões dessas doenças e seus marcadores genéticos e outros marcadores biológicos.

O lítio foi o primeiro agente comprovadamente útil no tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar que não é também um fármaco antipsicótico. O lítio não tem nenhuma aplicação conhecida na esquizofrenia. Continua sendo usado para a fase aguda do transtorno, bem como para a prevenção de episódios maníacos e depressivos recorrentes.

Um grupo de fármacos estabilizadores do humor que também atuam como agentes anticonvulsivantes passou a ser mais amplamente usado do que o lítio. Esse grupo compreende a **carbamazepina** e o **ácido valproico** para o tratamento da mania aguda e para a prevenção de sua recidiva. A **lamotrigina** foi aprovada para uso na prevenção da recidiva. A **gabapentina**, a **oxcarbazepina** e o **topiramato** são algumas vezes usados no tratamento do transtorno bipolar, porém não estão aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tal finalidade. O **aripiprazol**, a **clorpromazina**, a **olanzapina**, a **quetiapina**, a **risperidona** e a **ziprasidona** foram aprovados pela FDA para o tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar. A olanzapina associada a fluoxetina e a quetiapina foram aprovadas para o tratamento da depressão bipolar.

Natureza do transtorno afetivo bipolar

O transtorno afetivo bipolar (maníaco-depressivo) acomete 1 a 3% da população adulta. Pode surgir na infância, porém a maioria dos casos é diagnosticada pela primeira vez na terceira e quarta décadas de vida. Os principais sintomas do transtorno bipolar na fase maníaca consistem em excitação, hiperatividade, impulsividade, desinibição, agressão, necessidade diminuída de sono, sintomas psicóticos em alguns pacientes (mas não em todos eles) e comprometimento cognitivo. A depressão em pacientes com transtorno bipolar assemelha-se, fenomenologicamente, à da depressão maior, e as principais manifestações consistem em humor depressivo, variação diurna, transtorno do sono, ansiedade e, algumas vezes, sintomas psicóticos. São também observados sintomas maníacos e depressivos mistos. Os pacientes com transtorno bipolar correm alto risco de suicídio.

A sequência, o número e a intensidade dos episódios maníacos e depressivos são altamente variáveis. A causa das oscilações do humor, características do transtorno afetivo bipolar, é desconhecida, embora possa haver uma preponderância de atividade relacionada com as catecolaminas. Os fármacos que aumentam essa atividade tendem a exacerbar a mania, enquanto os que reduzem a atividade de dopamina ou norepinefrina a aliviam. A acetilcolina ou o glutamato também pode estar envolvido. A natureza da mudança abrupta da mania para a depressão apresentada por alguns pacientes não está bem esclarecida. O transtorno bipolar tem um forte componente familiar, e há numerosas evidências de que seja geneticamente determinado.

Muitos dos genes que aumentam a vulnerabilidade ao transtorno bipolar são comuns à esquizofrenia, porém alguns genes parecem exclusivos de cada transtorno. Estudos de associação ampla de genoma do transtorno bipolar psicótico mostraram uma ligação replicada aos cromossomos 8p e 13q. Vários genes candidatos demonstraram uma associação do transtorno bipolar com manifestações psicóticas e com a esquizofrenia. Incluem genes para disbindina, *DAOA/G30*, gene interrompido na esquizofrenia 1 (*DISC-1*) e neurregulina 1.

FARMACOLOGIA BÁSICA DO LÍTIO

O lítio foi usado terapeuticamente pela primeira vez em meados do século XIX em pacientes com gota. Na década de 1940, foi usado por um breve período de tempo como substituto do cloreto de sódio em pacientes hipertensos, porém foi proibido após comprovação de sua excessiva toxicidade para uso sem monitoração. Em 1949, Cade descobriu que o lítio constituía um tratamento efetivo para o transtorno bipolar, levando à realização de uma série de estudos clínicos controlados, que confirmaram a sua eficácia como monoterapia na fase maníaca do transtorno.

Farmacocinética

O lítio é um pequeno cátion monovalente. Sua farmacocinética está resumida na Tabela 29-5.

Farmacodinâmica

Apesar de consideráveis investigações, a base bioquímica das terapias estabilizadoras do humor, incluindo o lítio e os estabilizadores do humor anticonvulsivantes, ainda não está elucidada por completo. O lítio inibe diretamente duas vias de transdução de sinais. Ele suprime a sinalização do inositol pela depleção do inositol intracelular e também inibe a glicogênio sintase cinase-3 (GSK-3), uma proteinocinase multifuncional. A GSK-3 é um componente de diversas vias de sinalização intracelulares. Incluem a via de sinalização da insulina/fator de crescimento insulino-símile, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a via Wnt. Todas levam à inibição da GSK-3. A GSK-3 fosforila a β-catenina, resultando em interação com fatores de transcrição. As vias que são facilitadas dessa maneira modulam o metabolismo energético, proporcionam neuroproteção e aumentam a neuroplasticidade.

Estudos da enzima prolioligopeptidase e do transportador de mioinositol de sódio sustentam um mecanismo de depleção do inositol para a ação de estabilização do humor. O ácido valproico pode reduzir indiretamente a atividade da GSK-3 e tem a capacidade de suprarregular a expressão gênica por meio da inibição da histona desacetilase. O ácido valproico também inibe a sinalização do inositol por um mecanismo de depleção de inositol. Não há nenhuma evidência de inibição da GSK-3 pela carbamazepina, um segundo estabilizador do humor antiepiléptico. Em contraste, esse fármaco altera a morfologia neuronal por um mecanismo de depleção do inositol, conforme observado com lítio e ácido valproico. Os estabilizadores do humor também podem ter efeitos indiretos sobre os neurotransmissores e sua liberação.

A. Efeitos sobre os eletrólitos e o transporte de íons

O lítio está estreitamente relacionado com o sódio nas suas propriedades. Ele pode substituir o sódio na geração de potenciais de ação e na troca de Na^+-Na^+ através da membrana. Ele inibe este último processo, isto é, a troca de Li^+-Na^+ é gradualmente retardada após a introdução de lítio no corpo. Em concentrações terapêuticas (cerca de 1 mmol/L), o lítio não afeta significativamente a troca de Na^+-Ca^{2+} ou a bomba de Na^+/K^+-ATPase.

B. Efeitos sobre segundos mensageiros

Algumas das enzimas afetadas pelo lítio estão relacionadas na Tabela 29-6. Um dos efeitos mais bem definidos do lítio é a sua

TABELA 29-5 Farmacocinética do lítio

Absorção	Praticamente completa em 6-8 horas; níveis plasmáticos máximos em 30 minutos a 2 horas
Distribuição	Na água corporal total; entrada lenta no compartimento intracelular. O volume inicial de distribuição é de 0,5 L/kg, aumentando para 0,7-0,9 L/kg; alguma sequestração no osso Nenhuma ligação às proteínas.
Metabolismo	Nenhum
Excreção	Praticamente toda na urina. A depuração do lítio é de cerca de 20% da creatinina. Meia-vida plasmática de cerca de 20 horas
Concentração plasmática alvo	0,6-1,4 mEq/L
Dosagem	0,5 mEq/kg/dia em doses fracionadas

TABELA 29-6 Enzimas afetadas pelo lítio em concentrações terapêuticas

Enzima	Função da enzima; Ação do lítio
Inositol monofosfatase	Enzima limitadora de velocidade na reciclagem do inositol; inibida pelo lítio, resultando em depleção do substrato para a produção de IP_3 (Fig. 29-4)
Inositol polifosfato 1-fosfatase	Outra enzima na reciclagem do inositol; inibida pelo lítio, resultando em depleção do substrato para a produção de IP_3 (Fig. 29-4)
Bifosfato nucleotidase	Envolvida na produção de AMP; inibida pelo lítio; pode ser um alvo que resulta em diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio
Frutose-1,6-difosfatase	Envolvida na gliconeogênese; inibição pelo lítio de relevância desconhecida
Fosfoglicomutase	Envolvida na glicogenólise; inibição pelo lítio de relevância desconhecida
Glicogênio sintase cinase-3	Enzima constitutivamente ativa, que parece limitar os processos neurotróficos e neuroprotetores; inibição pelo lítio

AMPc, monofosfato de adenosina; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol.

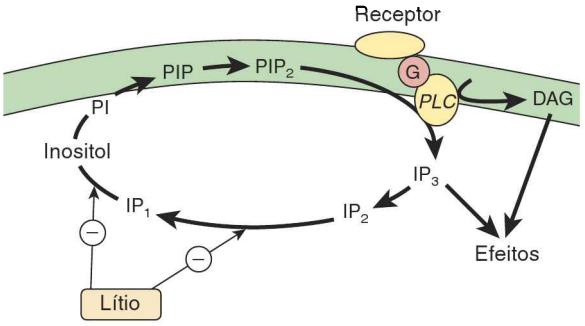


FIGURA 29-4 Efeito do lítio sobre o sistema de segundo mensageiro do IP_3 (trifosfato de inositol) e do DAG (diacilglicerol). O diagrama esquemático mostra a membrana sináptica de um neurônio. (PIP_2, 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol; PLC, fosfolipase C; G, proteína de acoplamento. Efeitos, ativação da proteinocinase C, mobilização do Ca^{2+} intracelular, etc.) O lítio, ao inibir a reciclagem dos substratos de inositol, pode causar depleção da fonte de segundo mensageiro de PIP_2 e, portanto, reduzir a liberação de IP_3 e DAG. O lítio também pode atuar por outros mecanismos.

ação sobre os fosfatos de inositol. Os primeiros estudos sobre o lítio demonstraram alterações nos níveis de fosfato de inositol no cérebro, porém a importância dessas alterações só foi percebida quando os papéis de segundo mensageiro do 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) e do diacilglicerol (DAG) foram descobertos. Conforme descrito no Capítulo 2, o trifosfato de inositol e o diacilglicerol são segundos mensageiros importantes para a transmissão tanto α-adrenérgica quanto muscarínica. O lítio inibe a inositol monofosfatase (IMPase) e outras enzimas importantes na reciclagem normal dos fosfoinositídeos da membrana, incluindo a conversão do IP_2 (difosfato de inositol) em IP_1 (monofosfato de inositol) e a conversão do IP_1 em inositol (Fig. 29-4). Esse bloqueio leva a uma depleção do inositol livre e, por fim, do 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), o precursor de membrana do IP_3 e do DAG. Com o passar do tempo, os efeitos dos transmissores sobre a célula diminuem proporcionalmente à quantidade de atividade nas vias dependentes de PIP_2. Postula-se que a atividade dessas vias esteja aumentada durante um episódio de mania. O esperado é que o tratamento com lítio diminua a atividade desses circuitos.

Estudos sobre os efeitos noradrenérgicos em tecido cerebral isolado indicam que o lítio pode inibir a adenililciclase sensível à norepinefrina. Esse efeito poderia estar relacionado com seus efeitos antidepressivos e antimaníacos. A relação desses efeitos com as ações do lítio nos mecanismos do IP_3 é desconhecida.

Tendo em vista que o lítio afeta os sistemas de segundos mensageiros envolvendo tanto a ativação da adenililciclase quanto a renovação do fosfoinositol, não surpreende que as proteínas G também sejam afetadas. Vários estudos sugerem que o lítio pode desacoplar os receptores de suas proteínas G; de fato, dois dos efeitos colaterais mais comuns do lítio, a poliúria e o hipotireoidismo subclínico, podem decorrer do desacoplamento da vasopressina e dos receptores de hormônio tireoestimulante (TSH) de suas proteínas G.

A principal hipótese funcional atual para explicar o mecanismo terapêutico de ação do lítio pressupõe que seus efeitos sobre a renovação do fosfoinositol, que levam a uma redução relativa inicial de mioinositol no cérebro humano, fazem parte de uma cascata de iniciação de alterações intracelulares. Os efeitos sobre isoformas específicas da proteinocinase C podem ser mais relevantes. As alterações na sinalização mediada pela proteinocinase C alteram a expressão gênica e a produção de proteínas implicadas em eventos neuroplásticos de longo prazo, que podem estar subjacentes à estabilização do humor a longo prazo.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DO LÍTIO

Transtorno afetivo bipolar

Até recentemente, o carbonato de lítio era o tratamento universalmente preferido para o transtorno bipolar, sobretudo na fase maníaca. Com a aprovação do valproato, do aripiprazol, da olanzapina, da quetiapina, da risperidona e da ziprasidona para essa indicação, uma porcentagem menor de pacientes bipolares recebe lítio atualmente. Essa tendência é reforçada pelo início lento de ação do lítio, com frequência suplementado com o uso concomitante de fármacos antipsicóticos ou benzodiazepínicos potentes em pacientes em episódio de mania grave. A taxa global de sucesso na obtenção de remissão da fase maníaca do transtorno bipolar pode alcançar 80%, porém é mais baixa entre pacientes que necessitam de hospitalização. Uma situação semelhante aplica-se ao tratamento de manutenção, cuja eficácia global é de cerca de 60%, porém menor nos pacientes com enfermidade grave. Essas considerações levaram ao uso aumentado de tratamento combinado nos casos graves. Uma vez controlada a mania, o fármaco antipsicótico pode ser interrompido, e os benzodiazepínicos e o lítio são continuados como terapia de manutenção.

A fase depressiva do transtorno maníaco-depressivo com frequência necessita do uso concomitante de um fármaco antidepressivo (ver Capítulo 30). Os antidepressivos tricíclicos têm sido ligados à precipitação da mania, com ciclo mais rápido de oscilações do humor, embora a maioria dos pacientes não apresente esse efeito. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina têm menos tendência a induzir mania, mas podem apresentar eficácia limitada. A bupropiona demonstrou ser promissora; entretanto — à semelhança dos antidepressivos tricíclicos — pode induzir mania quando administrada em doses mais altas. Conforme demonstrado em estudos clínicos controlados recentes, o anticonvulsivante lamotrigina é efetivo para muitos pacientes com depressão bipolar. Entretanto, em alguns casos, um dos inibidores de monoaminoxidase mais antigos pode ser o antidepressivo de escolha. A quetiapina e a associação de olanzapina e a fluoxetina foram aprovadas para uso na depressão bipolar.

Diferentemente dos fármacos antipsicóticos ou antidepressivos, que exercem várias ações sobre o sistema nervoso central ou autônomo, o íon de lítio em concentrações terapêuticas é desprovido de efeitos bloqueadores autônomos e de ativação ou sedação, embora possa produzir náuseas e tremor. O mais importante é que o uso profilático do lítio evita tanto a mania quanto a depressão. Muitos especialistas acreditam que a comercialização agressiva de fármacos mais recentes produziu inapropriadamente uma troca por fármacos que são menos efetivos do que o lítio para um número substancial de pacientes.

Outras aplicações

A **depressão endógena recorrente** com padrão cíclico é controlada pelo lítio ou pela imipramina, ambos superiores ao placebo.

O **transtorno esquizoafetivo**, outra condição com componente afetivo caracterizado por uma mistura de sintomas esquizofrênicos e depressão ou excitação, é tratado com fármacos antipsicóticos como única medicação ou em associação com lítio. Vários antidepressivos são adicionados se houver depressão.

O lítio como mediação única raramente é bem-sucedido no tratamento da **esquizofrenia**, porém a sua adição a um antipsicótico pode salvar um paciente resistente ao tratamento. A carbamazepina pode funcionar igualmente bem quando adicionada a um fármaco antipsicótico.

Uma aplicação interessante do lítio relativamente bem sustentada por estudos controlados consiste em seu uso como adjuvante dos antidepressivos tricíclicos e ISRSs em pacientes com **depressão unipolar** que não respondem por completo à monoterapia com o antidepressivo. Com tal fim, concentrações de lítio na extremidade inferior da faixa recomendada para o transtorno maníaco-depressivo parecem adequadas.

Monitoração do tratamento

Os médicos dependem das determinações das concentrações séricas de lítio para avaliar tanto a dose necessária ao tratamento da mania aguda quanto a de manutenção profilática. Essas mensurações são habitualmente efetuadas em 10 a 12 horas após a última dose, de modo que todos os dados da literatura relativa a tais concentrações refletem esse intervalo de tempo.

Deve-se efetuar uma determinação inicial da concentração sérica de lítio cerca de 5 dias após o início do tratamento, momento em que as condições em estado de equilíbrio dinâmico devem ter sido alcançadas. Se a resposta clínica sugerir uma mudança na dosagem, um cálculo aritmético simples (nova dose igual à dose atual multiplicada pelo nível sanguíneo desejado, dividido pelo nível sanguíneo atual) deve fornecer o nível desejado. A concentração sérica alcançada com a dose ajustada pode ser verificada depois de 5 dias. Uma vez alcançada a concentração desejada, os níveis podem ser medidos a intervalos crescentes, a menos que o esquema de horários seja influenciado por alguma doença intercorrente ou pela introdução de um novo fármaco no programa de tratamento.

Tratamento de manutenção

A decisão quanto ao uso do lítio como tratamento *profilático* depende de muitos fatores: frequência e gravidade dos episódios anteriores, padrão gradual de aparecimento e grau com que o paciente deseja seguir um programa de terapia de manutenção indefinida. Se a crise atual for a primeira do paciente, ou se ele não for confiável, pode-se preferir concluir o tratamento após a resolução do episódio. Os pacientes que apresentam um ou mais episódios da doença por ano são candidatos ao tratamento de manutenção. Embora alguns pacientes sejam mantidos com níveis séricos de apenas 0,6 mEq/L, os melhores resultados foram obtidos com níveis mais altos, como 0,9 mEq/L.

Interações medicamentosas

A depuração renal do lítio é reduzida em cerca de 25% pelos diuréticos (p. ex., tiazídicos), e pode ser necessário reduzir as doses em uma quantidade semelhante. Uma redução semelhante da depuração do lítio foi observada com vários fármacos anti-inflamatórios não esteroides mais recentes que bloqueiam a síntese de prostaglandinas. Essa interação não foi relatada com o ácido acetilsalicílico nem com o paracetamol. Todos os neurolépticos testados até o momento, com a possível exceção da clozapina e dos antipsicóticos atípicos mais recentes, são capazes de produzir síndromes extrapiramidais mais graves quando associados com o lítio.

Efeitos colaterais e complicações

Muitos efeitos colaterais associados ao tratamento com lítio ocorrem em vários momentos após o seu início. Alguns são inócuos, porém é importante estar atento para os efeitos colaterais que podem significar graves reações tóxicas iminentes.

A. Efeitos colaterais neurológicos e psiquiátricos

O **tremor** é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento com lítio, em doses terapêuticas. O propranolol e o atenolol, cuja eficácia foi relatada no tremor essencial, também aliviam o tremor induzido pelo lítio. Outras anormalidades neurológicas relatadas incluem coreoatetose, hiperatividade motora, ataxia, disartria e afasia. Os transtornos psiquiátricos em concentrações tóxicas geralmente são marcados por confusão mental e isolamento. O aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas neurológicos ou psiquiátricos novos constitui uma indicação clara para a interrupção temporária do tratamento com lítio e monitoração rigorosa dos níveis séricos.

B. Diminuição da função da tireoide

O lítio provavelmente diminui a função da tireoide na maioria dos pacientes expostos ao fármaco; todavia, o efeito é reversível ou não progressivo. Alguns pacientes desenvolvem aumento franco da tireoide, e um número ainda menor exibe sintomas de hipotireoidismo. Embora se tenha proposto um teste inicial da tireoide, seguido de monitoração regular de sua função, esses procedimentos não são custo-efetivos. Entretanto, é prudente obter uma concentração sérica de TSH a cada 6 a 12 meses.

C. Diabetes insípido nefrogênico e outros efeitos colaterais renais

A polidipsia e a poliúria são efeitos concomitantes comuns, porém reversíveis, do tratamento com lítio, em concentrações séricas terapêuticas. A principal lesão fisiológica envolvida consiste na perda de responsividade ao hormônio antidiurético (diabetes insípido nefrogênico). O diabetes insípido induzido pelo lítio é resistente à vasopressina, porém responde à amilorida.

Acumulou-se uma extensa literatura sobre outras formas de disfunção renal durante a terapia a longo prazo com lítio, incluindo nefrite intersticial crônica e glomerulopatia por lesão mínima com síndrome nefrótica. Foram encontrados alguns casos de diminuição da taxa de filtração glomerular, porém nenhum caso de azotemia pronunciada ou de insuficiência renal.

Os pacientes que recebem lítio devem evitar a desidratação e a associada concentração aumentada de lítio na urina. Devem ser efetuados testes periódicos da capacidade de concentração renal para detectar alterações.

D. Edema

O edema constitui um efeito colateral comum do tratamento com lítio e pode estar relacionado com algum efeito do fármaco sobre a retenção de sódio. Embora se possa esperar um ganho de peso em pacientes que ficam edematosos, a retenção

de água não é responsável pelo ganho de peso observado em até 30% dos pacientes em uso de lítio.

E. Efeitos colaterais cardíacos

A síndrome de bradicardia-taquicardia ("doença sinusal") constitui uma contraindicação definida para o uso do lítio, visto que o íon deprime ainda mais o nodo sinusal. O achatamento da onda T com frequência é observado no eletrocardiograma, porém tem importância questionável.

F. Uso durante a gravidez

A depuração renal do lítio aumenta durante a gravidez e reverte para níveis mais baixos imediatamente após o parto. Uma paciente cuja concentração sérica de lítio está dentro de uma faixa terapêutica satisfatória durante a gravidez pode desenvolver níveis tóxicos depois do parto. Nesses períodos, é necessário dispensar cuidado especial ao monitoramento dos níveis de lítio. O lítio é transferido para o lactente por meio do leite materno, no qual é encontrado em uma concentração de cerca de um terço à metade da concentração no soro. A toxicidade do lítio no recém-nascido manifesta-se por letargia, cianose, sucção e reflexos de Moro precários e, talvez, hepatomegalia.

A questão da dismorfogênese induzida pelo lítio não está solucionada. Um relato inicial sugeriu aumento na frequência de anomalias cardíacas — especialmente a anomalia de Ebstein — em bebês que ingeriram lítio, como consta na Tabela 59-1 deste livro. Todavia, dados mais recentes sugerem que o lítio está associado a um risco relativamente baixo de efeitos teratogênicos. É necessário efetuar mais pesquisas nessa área importante.

G. Outros efeitos colaterais

Foram observadas erupções acneiformes transitórias no início do tratamento com lítio. Algumas delas desaparecem com a suspensão temporária do tratamento e não sofrem recidiva com o reinício. A foliculite é menos notável e, provavelmente, ocorre com mais frequência. Ocorre quase sempre leucocitose durante o tratamento com lítio, refletindo provavelmente um efeito direto na leucopoiese, mais do que uma mobilização a partir do reservatório marginal. Hoje, esse efeito colateral tornou-se um efeito terapêutico em pacientes com baixa contagem de leucócitos.

Superdosagens

As superdosagens terapêuticas de lítio são mais comuns do que as causadas por ingestão deliberada ou acidental do fármaco. As superdosagens terapêuticas tendem a ocorrer pelo acúmulo de lítio devido a alguma mudança no estado do paciente, como redução do nível sérico de sódio, uso de diuréticos ou flutuação da função renal. Como os tecidos já se terão equilibrado com o sangue, as concentrações plasmáticas de lítio podem não ser demasiado altas em proporção ao grau de toxicidade; qualquer valor acima de 2 mEq/L deve ser considerado como provável indicador de toxicidade. Por ser um pequeno íon, o lítio é dialisado de imediato. Tanto a diálise peritoneal quanto a hemodiálise são efetivas, embora se prefira a última.

ÁCIDO VALPROICO

Foi demonstrado que o ácido valproico (valproato), discutido de modo detalhado no Capítulo 24 como antiepiléptico, exerce efeitos antimaníacos, de modo que, hoje, está sendo amplamente usado para esse fim nos EUA. (A gabapentina não é efetiva, deixando o mecanismo de ação do valproato obscuro.) De modo geral, o ácido valproico apresenta uma eficácia equivalente àquela do lítio durante as primeiras semanas do tratamento. É significativa a observação de que o ácido valproico tem sido efetivo em alguns pacientes que não responderam ao lítio. Além disso, seu perfil de efeitos colaterais é tal que é possível aumentar rapidamente a dose no decorrer de alguns dias para produzir níveis sanguíneos na faixa terapêutica aparente, sendo as náuseas o único fator limitante em alguns pacientes. A dose inicial é de 150 mg/dia, aumentando rapidamente para a faixa de 1.500 a 2.000 mg, com uma dose máxima recomendada de 60 mg/kg/dia.

Associações de ácido valproico com outras medicações psicotrópicas provavelmente usadas no tratamento de ambas as fases do transtorno bipolar em geral são bem toleradas. O ácido valproico constitui um tratamento de primeira linha apropriado para a mania, embora não se tenha certeza de que sua eficácia equivalha à do lítio como tratamento de manutenção em todos os subgrupos de pacientes. Muitos médicos defendem a associação de ácido valproico e lítio em pacientes que não respondem por completo a um ou outro agente isoladamente.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina foi considerada como alternativa razoável para o lítio quando este último não tem ótima eficácia. O modo de ação da carbamazepina não está bem esclarecido, e a oxcarbazepina não é efetiva. A carbamazepina pode ser usada para o tratamento da mania aguda, bem como para terapia profilática. Em geral, os efeitos colaterais (discutidos no Capítulo 24) não são maiores e, algumas vezes, são menores do que aqueles associados ao lítio. A carbamazepina pode ser usada isoladamente ou, em pacientes refratários, associada com lítio ou, raras vezes, com valproato.

O uso da carbamazepina como estabilizador do humor assemelha-se a seu uso como anticonvulsivante (ver Capítulo 24). A dose começa habitualmente com 200 mg duas vezes ao dia, com aumentos quando necessário. A dose de manutenção assemelha-se àquela usada para o tratamento da epilepsia, isto é, 800 a 1.200 mg/dia. As concentrações plasmáticas situadas entre 3 e 14 mg/L são consideradas desejáveis, embora não se tenha estabelecido nenhuma faixa terapêutica. As discrasias sanguíneas tornaram-se proeminentes nos efeitos adversos da carbamazepina quando o fármaco é usado como anticonvulsivante, mas não têm representado um grande problema quando usado como estabilizador do humor. As superdosagens de carbamazepina constituem uma emergência importante e, em geral, devem ser tratadas como as superdosagens de antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 58).

OUTROS FÁRMACOS

Foi relatada a utilidade da lamotrigina na prevenção da depressão que acompanha a fase maníaca do transtorno bipolar. Vários agentes novos encontram-se em fase de investigação para a depressão bipolar, incluindo o riluzol, um agente neuroprotetor aprovado para uso na esclerose lateral amiotrófica; a cetamina, um antagonista NMDA não competitivo previamente discutida como fármaco que se acredita possa modelar a esquizofrenia, mas que atua supostamente ao produzir um aumento relativo na atividade do receptor AMPA, e potencializadores dos receptores AMPA.

RESUMO Fármacos antipsicóticos e lítio

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FENOTIAZINAS • Clorpromazina • Flufenazina • Tioridazina **TIOXANTENOS** • Tiotixeno	Bloqueio dos receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Bloqueio dos receptores α (mínimo com a flufenazina) • bloqueio dos receptores muscarínicos (M) (especialmente clorpromazina e tioridazina) • bloqueio dos receptores H_1 (clorpromazina, tiotixeno) • depressão do sistema nervoso central (SNC) (sedação) • diminuição do limiar convulsivo • prolongamento de QT (tioridazina)	Psiquiátricas: esquizofrenia (alívio dos sintomas positivos), transtorno bipolar (fase maníaca) • não psiquiátricas: antiemético, sedação pré-operatória (prometazina) • prurido	Formas orais e parenterais, meia-vida longa com eliminação dependente do metabolismo • *Toxicidade:* Extensão dos efeitos sobre os receptores α e M • o bloqueio dos receptores de dopamina pode resultar em acatisia, distonia, sintomas parkinsonianos, discinesia tardia e hiperprolactinemia
BUTIROFENONAS • Haloperidol	Bloqueio dos receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Algum bloqueio α, porém bloqueio mínimo dos receptores M e sedação muito menor do que a produzida pelas fenotiazinas	Esquizofrenia (alívio dos sintomas positivos), transtorno bipolar (fase maníaca), coreia de Huntington, síndrome de Tourette	Formas orais e parenterais com eliminação dependente do metabolismo • *Toxicidade:* A disfunção extrapiramidal constitui o principal efeito colateral
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS • Aripiprazol • Clozapina • Olanzapina • Quetiapina • Risperidona • Ziprasidona	Bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} > bloqueio dos receptores D_2	Algum bloqueio α (clozapina, risperidona, ziprasidona) e bloqueio dos receptores M (clozapina, olanzapina) • bloqueio variável dos receptores H_1 (todos)	Esquizofrenia — melhora dos sintomas tanto positivos quanto negativos • transtorno bipolar (olanzapina ou risperidona como fármacos adjuvantes com lítio) • agitação em pacientes com doença de Alzheimer e de Parkinson (baixas doses) • depressão maior (aripiprazol)	*Toxicidade:* Agranulocitose (clozapina), diabetes (clozapina, olanzapina), hipercolesterolemia (clozapina, olanzapina), hiperprolactinemia (risperidona), prolongamento de QT (ziprasidona), ganho de peso (clozapina, olanzapina)
LÍTIO	Mecanismo de ação incerto • suprime a sinalização do inositol e inibe a gliconeogênese sintase cinase-3 (GSK-3), uma proteinocinase multifuncional	Nenhuma ação antagonista significativa sobre os receptores do sistema nervoso autônomo ou receptores específicos do SNC • nenhum efeito sedativo	Transtorno afetivo bipolar — o uso profilático pode impedir a ocorrência de oscilações do humor entre a mania e a depressão	Absorção oral, eliminação renal • meia-vida de 20 horas • janela terapêutica estreita (monitorar os níveis sanguíneos) • *Toxicidade:* Tremor, edema, hipotireoidismo, disfunção renal, arritmias • gravidez de categorias D • *Interações:* Diminuição da depuração por tiazídicos e alguns AINEs
NOVOS AGENTES PARA TRANSTORNO BIPOLAR • Carbamazepina • Lamotrigina • Ácido valproico	O mecanismo de ação no transtorno bipolar é incerto (ver Cap. 24 para supostas ações em distúrbios convulsivos)	A carbamazepina provoca diplopia e ataxia relacionadas com a dose • a lamotrigina causa náuseas, tontura e cefaleia • o ácido valproico provoca desconforto gastrintestinal, possível ganho de peso, alopecia	O ácido valproico está sendo cada vez mais usado como primeira escolha na mania aguda • a carbamazepina e a lamotrigina também são usadas na mania aguda e para profilaxia na fase depressiva	Absorção oral • dose única ao dia • a carbamazepina forma um metabólito ativo • a lamotrigina e o ácido valproico formam conjugados • *Toxicidade:* Hematotoxicidade e indução do metabolismo dos fármacos P450 (carbamazepina), exantema (lamotrigina), tremor, disfunção hepática, ganho de peso, inibição do etabolismo de fármacos (ácido valproico)

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Aripiprazol
Oral: comprimidos de 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg; solução de 1 mg/mL
Parenteral: 7,5 mg/mL para injeção IM

Asenapina
Oral: comprimidos sublinguais de 5, 10 mg

Clorpromazina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50, 100, 200 mg; concentrado de 100 mg/mL
Retal: supositórios de 100 mg
Parenteral: 25 mg/mL para injeção IM

Clozapina
Oral: comprimidos de 12,5; 25, 50, 100, 200 mg; comprimidos de desintegração oral de 25, 100 mg

Decanoato de flufenazina
Parenteral: 25 mg/mL para injeção IM ou SC

Éster de haloperidol
Parenteral: 50, 100 mg/mL para injeção IM

Flufenazina
Oral: comprimidos de 1, 2,5; 5, 10 mg; elixir de 2,5 mg/5 mL
Parenteral (cloridrato de flufenazina): 2,5 mg/mL para injeção IM

Haloperidol
Oral: comprimidos de 0,5, 1, 2, 5, 10, 20 mg; concentrado de 2 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção IM

Loxapina
Oral: cápsulas de 5, 10, 25, 50 mg

Molindona
Oral: comprimidos de 5, 10, 25, 50 mg

Olanzapina
Oral: comprimidos de 2,5; 5, 7,5; 10, 15, 20 mg; comprimidos de desintegração oral de 5, 10, 15, 20 mg
Parenteral: 10 mg de pó para injeção

Paliperidona
Oral: comprimidos de liberação prolongada de 3, 6, 9 mg

Perfenazina
Oral: comprimidos de 2, 4, 8, 16 mg; concentrado de 16 mg/5 mL

Pimozida
Oral: comprimidos de 1, 2 mg

Proclorperazina
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; xarope de 5 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 10, 15 mg
Retal: supositórios de 2,5; 5, 25 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção IM

Quetiapina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 200, 300, 400 mg; comprimidos de liberação prolongada de 200, 300, 400 mg

Risperidona
Oral: comprimidos de 0,25; 0,5, 1, 2, 3, 4 mg; comprimidos de desintegração oral de 0,5; 1, 2, 3, 4 mg; solução oral de 1 mg/mL
Parenteral: 12,5; 25, 37,5; 50 mg de pó para injeção; injetável de ação longa de 25, 37,5; 50 mg

Tioridazina
Oral: comprimidos de 10, 15, 25, 50, 100, 150, 200 mg; concentrado de 30 mg/mL

Tiotixeno
Oral: cápsulas de 1, 2, 5, 10, 20 mg

Trifluoperazina
Oral: comprimidos de 1, 2, 5, 10 mg

Ziprasidona
Oral: cápsulas de 20, 40, 60, 80 mg
Parenteral: 20 mg de pó para injeção IM

ESTABILIZADORES DO HUMOR

Ácido valproico
Oral: cápsulas de 250 mg; xarope de 250 mg/5 mL

Carbamazepina
Oral: comprimidos de 200 mg; comprimidos mastigáveis de 100 mg; suspensão oral de 100 mg/5 mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 100, 200, 400 mg; cápsulas de 100, 200, 300 mg

Carbonato de lítio (*Nota:* 300 mg de carbonato de lítio = 8,12 mEq Li^+.)
Oral: cápsulas de 150, 300, 600 mg; comprimidos de 300 mg; xarope de 8 mEq/5 mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 300, 450 mg

Divalproex
Oral: comprimidos de liberação tardia de 125, 250, 500 mg

Lamotrigina
Oral: comprimidos de 2, 5, 25, 100, 150, 200 mg

Topiramato
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 200 mg

REFERÊNCIAS

Estabilizadores do humor

Baraban JM, Worley PF, Snyder SH: Second messenger systems and psychoactive drug action: Focus on the phosphoinositide system and lithium. Am J Psychiatry 1989;146:1251.

Bauer MS, Mitchner L: What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. Am J Psychiatry 2004;161:3.

Bowden CL, Singh V: Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. Acta Psychiatr Scand Suppl 2005;(426):13.

Catapano LA, Manji HK: Kinases as drug targets in the treatment of bipolar disorder. Drug Discov Today 2008;13:295.

Fountoulakis KN, Vieta E: Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:999.

Goes FS, Sanders LL, Potash JB: The genetics of psychotic bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep 2008;10:178.

Gould TD, Manji HK: Glycogen synthase kinase-3: A putative molecular target for lithium mimetic drugs. Neuropsychopharmacology 2005;30:1223.

Jope RS: Anti-bipolar therapy: Mechanism of action of lithium. Mol Psychiatry 1999;4:117.

Mathew SJ, Manji HK, Charney DS: Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. Neuropsychopharmacology 2008;33:2080.

Quiroz JA et al.: Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: Clues from the molecular pathophysiology. Mol Psychiatry 2004;9:756.

Schou M: Lithium treatment at 52. J Affect Disord 2001;67:21.
Vieta E, Sanchez-Moreno J: Acute and long-term treatment of mania. Dialogues Clin Neurosci 2008;10:165.
Yatham LN et al.: Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. J Clin Psychiatry 2002;63:275.

Fármacos antipsicóticos

Bhattacharjee J, El-Sayeh HG: Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;16;(3):CD006617.
Breier A, Berg PH: The psychosis of schizophrenia: Prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. Biol Psychiatry 1999;46:361.
Carlsson A, Waters N, Carlsson ML: Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications. Biol Psychiatry 1999;46:1388.
Coyle JT: Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol 2006;26:365.
Ertugrul A, Meltzer HY: Antipsychotic drugs in bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:277.
Escamilla MA, Zavala JM: Genetics of bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci 2008;10:141.
Farde L et al.: Central D_2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 1987;45:71.
Freudenreich O, Goff DC: Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand 2002;106:323.
Fountoulakis KN, Vieta E: Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 11(7):999-1029.
Glassman AH: Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 6):5.
Grunder G, Nippius H, Carlsson A: The 'atypicality' of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 2009;8:197.
Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-related QT_c prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649.
Harrison PJ, Weinberger DR: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. Mol Psychiatry 2005; 10:40.
Karam CS et al.: Signaling pathways in schizophrenia: Emerging targets and therapeutic strategies. Trend Pharmacol Sci 2010;31:381.
Large CH, Webster EL, Goff DC: The potential role of lamotrigine in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 2005;181:415.
Lieberman JA et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209.
Lieberman JA et al.: Antipsychotic drugs: Comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacol Rev 2008;60:358.
McGavin JK, Goa KL: Aripiprazole. CNS Drugs 2002;16:779.
McKeage K, Plosker GL: Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2004;18:933.
Meltzer HY: Treatment of schizophrenia and spectrum disorders: Pharmacotherapy, psychosocial treatments, and neurotransmitter interactions. Biol Psychiatry 1999;46:1321.
Meltzer HY, Massey BW: The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. Curr Opin Pharmacol 2011;11:59.
Meltzer HY et al.: Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:1159.
Meltzer HY et al.: A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:274.
Newcomer JW, Haupt DW: The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006;51:480.
Patil ST et al.: Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: A randomized Phase 2 clinical trial. Nat Med 2007;13: 1102.
Schwarz C et al.: Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD004028.
Urichuk L et al.: Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Curr Drug Metab 2008;9:410.
Walsh T et al.: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science 2008;320:539.
Woodward ND et al.: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:457.
Zhang A, Neumeyer JL, Baldessarini RJ: Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. Chem Rev 2007;107:274.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO*

A esquizofrenia caracteriza-se pela desintegração dos processos cognitivos e da responsividade emocional. Os sintomas consistem, em geral, em alucinações auditivas, delírios paranoides ou bizarros, desorganização do pensamento e da fala e disfunção social e ocupacional. Para muitos pacientes, os agentes típicos (p. ex., haloperidol) e atípicos (p. ex., risperidona) são de igual eficácia no tratamento dos sintomas positivos. Com frequência, os fármacos atípicos são mais efetivos para o tratamento dos sintomas negativos e comprometimento cognitivo e apresentam menor risco de discinesia tardia e hiperprolactinemia. Outras indicações para o uso de antipsicóticos selecionados incluem transtorno bipolar, depressão psicótica, síndrome de Tourette, comprometimento do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer e, no caso de fármacos mais antigos (p. ex., clorpromazina), tratamento dos vômitos e do prurido.

* Resposta do estudo de caso redigida com a colaboração de A.J. Trevor.

CAPÍTULO

30

Agentes antidepressivos

Charles DeBattista, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 47 anos de idade apresenta-se a seu médico com uma queixa principal de fadiga. Ela explica que foi promovida a gerente sênior na empresa, há aproximadamente 11 meses. Embora a promoção tenha sido desejada e acompanhada de um aumento significativo de salário, a paciente precisou se afastar do escritório e do grupo de colegas de quem gostava muito. Além disso, houve um notável aumento no nível de responsabilidade com o cargo assumido. A paciente relata que, nessas últimas 7 semanas, passou a acordar todas as noites às 3 horas da madrugada e foi incapaz de voltar a dormir. Ela tem pavor das horas do dia e do estresse no local de trabalho. Em consequência, não está se alimentando tão bem quanto deveria e teve uma perda de peso de 7% nos últimos 3 meses. Relata que está se sentindo tão estressada, que acaba chorando ocasionalmente no escritório e, com frequência, alega estar doente. Quando volta para casa, percebe que está menos motivada com as tarefas domésticas e sem motivação, interesse ou energia para procurar atividades recreativas que outrora gostava de praticar, como caminhadas. Ela se descreve como uma pessoa "cronicamente infeliz e preocupada o tempo todo". Sua história clínica é notável por uma dor cervical crônica em decorrência de um acidente automobilístico, para a qual está sendo tratada com tramadol e meperidina. Além disso, está tomando hidroclorotiazida e propranolol para a hipertensão. A paciente tem história de um episódio depressivo após divórcio, o qual foi tratado com sucesso com fluoxetina. O exame médico, inclusive hemograma completo, provas de função da tireoide e painel bioquímico, não revela nenhuma anormalidade. Prescreve-se fluoxetina para um suposto episódio depressivo maior, e a paciente é encaminhada para terapia cognitivo-comportamental. Quais interações com CYP450 e farmacodinâmicas podem estar associadas ao uso de fluoxetina nessa paciente? Que classes de antidepressivos estariam contraindicadas em tal caso?

O diagnóstico de depressão depende principalmente de uma entrevista clínica. O transtorno depressivo maior (TDM) caracteriza-se por humor deprimido na maior parte do dia, durante pelo menos 2 semanas e/ou perda do interesse ou prazer na maioria das atividades. Além disso, a depressão caracteriza-se por transtorno do sono e do apetite e por déficits na cognição e perda de energia. Pensamentos de culpa, de inutilidade e de morte são comuns. A doença arterial coronária, o diabetes e o acidente vascular encefálico parecem mais comuns em pacientes deprimidos, e a depressão pode agravar consideravelmente o prognóstico de pacientes com uma variedade de condições clínicas comórbidas.

De acordo com um relatório divulgado pelos Centers for Disease Control and Prevention, em 2007, os antidepressivos foram as medicações mais prescritas nos EUA por ocasião do levantamento. A racionalidade desse uso disseminado dos antidepressivos é controversa. Entretanto, é evidente que os médicos norte-americanos vêm sendo cada vez mais inclinados a usar antidepressivos no tratamento de inúmeras condições, e que os pacientes, por sua vez, vêm sendo cada vez mais receptivos a seu uso.

A principal indicação para o uso de agentes antidepressivas consiste em tratamento do TDM. A depressão maior, com uma prevalência ao longo da vida de cerca de 17% nos EUA e uma prevalência pontual de 5%, está associada a morbidade e mortalidade significativas. O TDM representa uma das causas mais comuns de incapacidade nos países desenvolvidos. Além disso, a depressão maior está comumente associada a uma variedade de condições clínicas — desde dor crônica até doença arterial coronária. Quando a depressão coexiste com outras condições clínicas, a carga da doença do paciente aumenta, e a qualidade de vida — e, com frequência, o prognóstico para o tratamento efetivo — diminui de modo significativo.

Parte do aumento observado no uso dos antidepressivos pode estar relacionada com a ampla aplicação desses agentes para outras condições além da depressão maior. Por exemplo,

os antidepressivos receberam a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Além disso, os antidepressivos são comumente usados para o tratamento de distúrbios dolorosos, como a dor neuropática e a associada à fibromialgia. Alguns antidepressivos são usados no tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa e no tratamento da incontinência urinária por estresse. Por conseguinte, os antidepressivos apresentam um amplo espectro de aplicações na prática clínica. Entretanto, seu uso principal continua sendo no tratamento do TDM.

Fisiopatologia da depressão maior

No decorrer dessa última década, houve uma acentuada mudança na nossa compreensão da fisiopatologia da depressão maior. Além do conceito mais antigo, segundo o qual a ocorrência de um déficit na função ou na quantidade de monoaminas (a **hipótese monoaminérgica**) é fundamental na biologia da depressão, há evidências de que os fatores neurotróficos e endócrinos desempenham um importante papel (a **hipótese neurotrófica**). Os estudos histológicos, a pesquisa estrutural e funcional com imagens do cérebro, os achados em genética e a pesquisa de esteroides sugerem a existência de uma complexa fisiopatologia do TDM, com importantes implicações no tratamento farmacológico.

Hipótese neurotrófica

Há evidências substanciais sobre o papel crucial desempenhado por fatores de crescimento dos nervos, como o **fator neurotrófico derivado do cérebro** (**BDNF**, na sigla em inglês), na regulação da plasticidade neural, resiliência e neurogênese. Os dados sugerem que a depressão está associada a uma perda do suporte neurotrófico, e que as terapias antidepressivas efetivas aumentam a neurogênese e a conexão sináptica nas áreas corticais, como o hipocampo. Acredita-se que o BDNF exerça a sua influência sobre a sobrevida neuronal e efeitos de crescimento ao ativar a tirosinocinase do receptor B tanto nos neurônios quanto na glia (Figura 30-1).

Várias linhas de evidências corroboram a hipótese neurotrófica. Estudos realizados em animais e em seres humanos indicam que o estresse e a dor estão associados a uma queda dos níveis de BDNF, e que essa perda de suporte neurotrófico contribui para a ocorrência de alterações estruturais atróficas no hipocampo e, talvez, em outras áreas, como o córtex frontal medial e o cingulado anterior. Sabe-se que o hipocampo é importante tanto na memória contextual quanto na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). De forma semelhante, o cingulado anterior desempenha um papel na integração dos estímulos

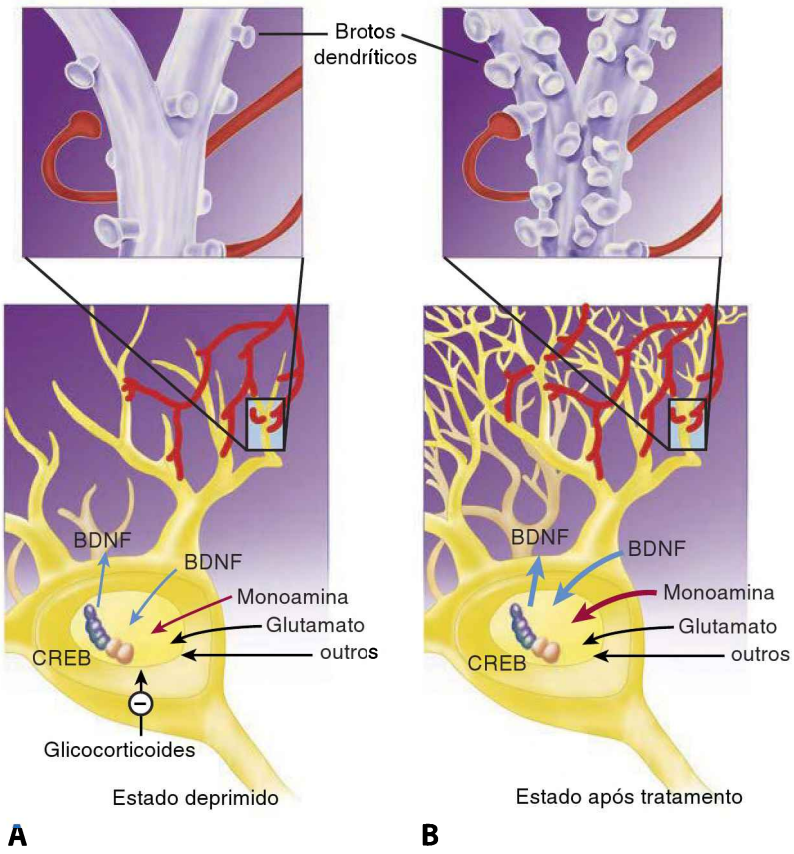


FIGURA 30-1 A hipótese neurotrófica da depressão maior. Alterações nos fatores tróficos (particularmente o fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF) e hormônios parecem desempenhar um importante papel no desenvolvimento da depressão maior (**A**). O tratamento bem-sucedido resulta em alterações desses fatores (**B**). CREB, (proteína) de ligação dos elementos de resposta do AMPc. BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro. (Redesenhado, com autorização, de Nestler EJ: Neurobiology of depression. Neuron 2002;34[1]:13-25.)

emocionais e funções de atenção, enquanto se acredita também que o córtex frontal orbital medial desempenha um papel na memória, na aprendizagem e nas emoções.

Mais de 30 exames de imagens estruturais sugerem que a depressão maior está associada a uma perda de 5 a 10% do volume do hipocampo, embora alguns estudos não tenham reproduzido esse achado. A depressão e os estados crônicos de estresse também têm sido associados a uma perda substancial de volume do cingulado anterior e do córtex frontal orbital medial. A perda de volume em estruturas como o hipotálamo também parece aumentar em função da duração da doença e quantidade de tempo durante o qual a depressão permanece sem tratamento.

Outra fonte de evidências que sustentam a hipótese neurotrófica da depressão provém de estudos dos efeitos diretos do BDNF sobre a regulação emocional. A infusão direta de BDNF no mesencéfalo, no hipocampo e nos ventrículos laterais de roedores tem um efeito semelhante ao dos antidepressivos em modelos animais. Além disso, todas as classes conhecidas de antidepressivos estão associadas a um aumento dos níveis de BDNF em modelos animais com a administração crônica (mas não aguda). Esse aumento nos níveis de BDNF está consistentemente associado ao aumento da neurogênese no hipocampo nos modelos animais. Outras intervenções consideradas efetivas no tratamento da depressão maior, inclusive a eletroconvulsoterapia, também parecem estimular bastante os níveis de BDNF e a neurogênese no hipocampo de modelos animais.

Os estudos conduzidos em seres humanos parecem confirmar os dados obtidos de animais sobre o papel dos fatores neurotróficos nos estados de estresse. A depressão parece associada a uma queda dos níveis de BDNF no líquido cerebrospinal e no soro, bem como a uma redução da atividade da tirosinocinase do receptor B. Por outro lado, a administração de antidepressivos aumentou os níveis de BDNF em estudos clínicos e pode estar associada ao aumento do volume do hipocampo em alguns pacientes.

Grande parte das evidências sustenta a hipótese neurotrófica da depressão, porém nem todas são condizentes com esse conceito. Estudos realizados em camundongos com nocaute para o BDNF nem sempre demonstraram aumento do comportamento depressivo ou ansioso esperado no caso de deficiência de BDNF. Além disso, alguns estudos conduzidos em animais verificaram uma elevação dos níveis de BDNF após alguns tipos de estresse social e um aumento, em vez de redução, dos comportamentos depressivos com injeções de BDNF nos ventrículos laterais.

Uma explicação proposta para os achados discrepantes no papel dos fatores neurotróficos na depressão reside na existência de polimorfismos para o BDNF, que poderiam produzir efeitos muito diferentes. Constatou-se que mutações no gene *BDNF* estão associadas a uma alteração do comportamento de ansiedade e do comportamento depressivo em estudos tanto de animais quanto de seres humanos.

Por conseguinte, a hipótese neurotrófica continua sendo intensamente pesquisada e tem produzido novas perspectivas e alvos potenciais do tratamento do TDM.

Monoaminas e outros neurotransmissores

A hipótese monoaminérgica da depressão (Figura 30-2) sugere que a depressão está relacionada com uma deficiência na quantidade ou na função da serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) corticais e límbicas.

As evidências que sustentam a hipótese monoaminérgica provêm de várias fontes. Sabe-se, há muitos anos, que o tratamento com reserpina, que provoca depleção das monoaminas, está associado à ocorrência de depressão em um subgrupo de pacientes. De forma semelhante, pacientes deprimidos que respondem a antidepressivos serotoninérgicos, como a fluoxetina, com frequência sofrem rapidamente recidiva quando recebem dietas desprovidas de triptofano, um precursor da síntese de serotonina. Os pacientes que respondem aos antidepressivos não adrenérgicos, como a desipramina, têm menos tendência a sofrer recidiva com uma dieta desprovida de triptofano. Além disso, a depleção das catecolaminas em pacientes deprimidos que anteriormente responderam a agentes não adrenérgicos também tende a estar associada à ocorrência de recidiva. A administração de um inibidor da síntese de norepinefrina (noradrenalina) também está associada a um rápido retorno dos sintomas depressivos em pacientes que respondem a antidepressivos noradrenérgicos, mas não necessariamente naqueles que respondem a antidepressivos serotoninérgicos.

Outra linha de evidências favoráveis à hipótese monoaminérgica provém de estudos genéticos. Existe um polimorfismo funcional na região promotora do gene do transportador de serotonina, que regula a quantidade disponível da proteína transportadora. Os indivíduos homozigotos para o alelo *s* (curto) podem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de depressão maior e comportamentos suicida em resposta ao estresse. Além disso, os homozigotos para o alelo *s* também podem ter menos tendência a responder aos antidepressivos serotoninérgicos e a tolerá-los. Por outro lado, indivíduos com o alelo *l* (longo) tendem a ser mais resistentes ao estresse e a responder a antidepressivos serotoninérgicos.

Estudos de pacientes deprimidos verificaram algumas vezes a existência de alteração na função das monoaminas. Por exemplo, alguns estudos forneceram evidências de uma alteração no número de receptores de serotonina (5-HT_{1A} e $5HT_{2C}$) ou de norepinefrina (α_2) em pacientes deprimidos e suicidas, porém esses achados não têm sido consistentes. Uma redução no principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxindolacético, no líquido cerebrospinal está associada a comportamento violento e impulsivo, incluindo tentativas violentas de suicídio. Entretanto, esse achado não é específico da depressão maior e está associado mais geralmente a um comportamento violento e impulsivo.

Por fim, talvez a linha mais convincente de evidências favoráveis à hipótese monoaminérgica seja o fato de que (no momento em que esse capítulo está sendo redigido) todos os antidepressivos disponíveis parecem exercer efeitos significativos sobre o sistema monoaminérgico. Todas as classes de antidepressivos parecem aumentar a disponibilidade sináptica de 5-HT, norepinefrina ou dopamina. As tentativas de desenvolver antidepressivos capazes de atuar em outros sistemas de neurotransmissores não foram efetivas até o momento.

A hipótese monoaminérgica, à semelhança da hipótese neurotrófica, é, na melhor das perspectivas, incompleta. Muitos estudos não encontraram qualquer alteração na função ou nos níveis de monoaminas em pacientes deprimidos. Além disso, alguns agentes antidepressivos candidatos em fase de estudo não atuam diretamente sobre o sistema monoaminérgico. Esses agentes incluem antagonistas do glutamato, agonistas da melatonina e agentes glicocorticoides específicos. Por conseguinte, a função monoamínica parece constituir um fator importante, porém não exclusivo, na fisiopatologia da depressão.

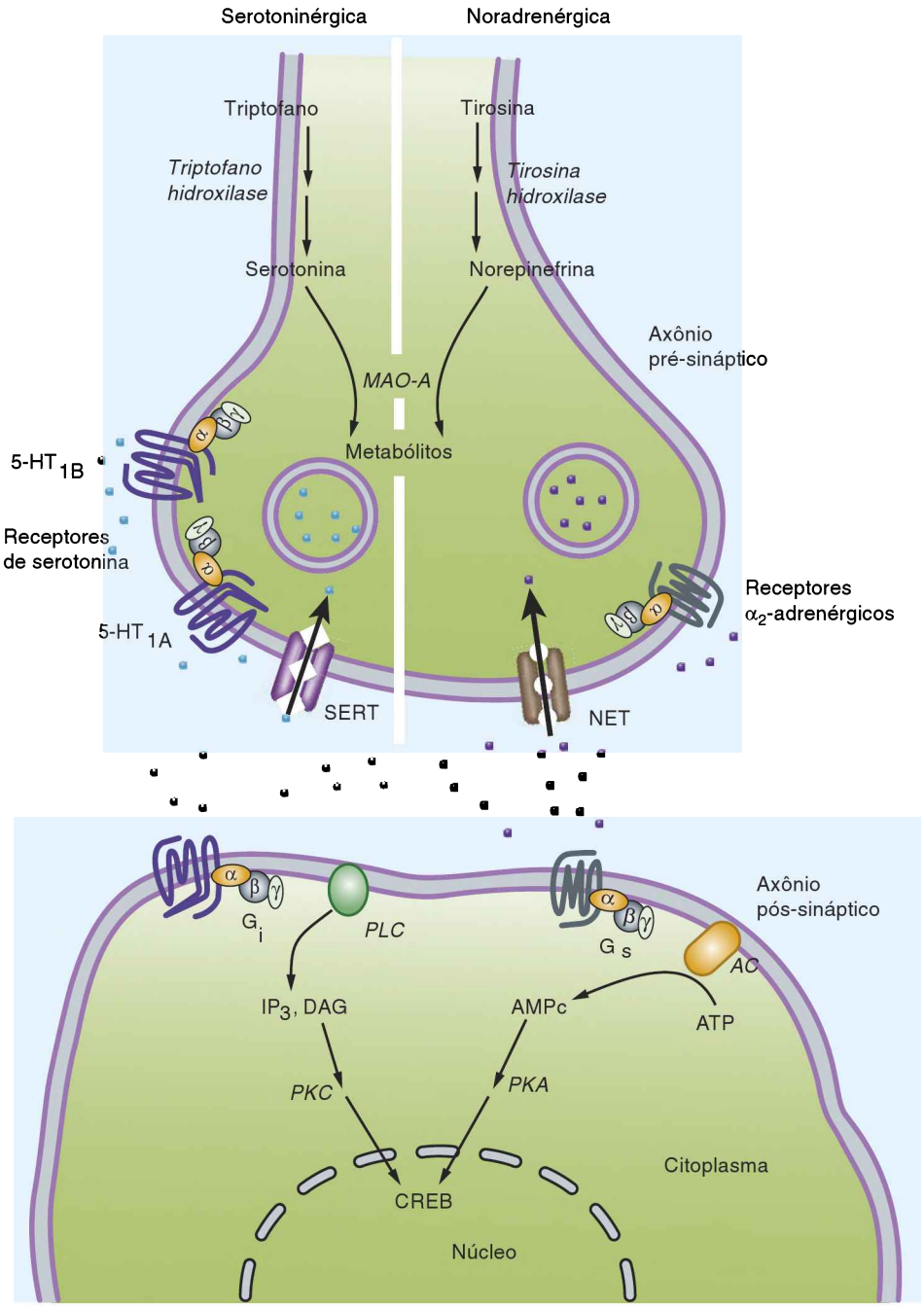


FIGURA 30-2 A hipótese aminérgica da depressão maior. A depressão parece estar associada a alterações na sinalização da serotonina ou da norepinefrina no cérebro (ou ambas), com efeitos distais significativos. A maioria dos antidepressivos produz alterações na sinalização das aminas. AC, adeniliciclase; 5-HT, serotonina; CREB, (proteína) de ligação dos elementos de resposta do AMPc; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; MAO, monoaminoxidase; NET, transportador de norepinefrina; PKC, proteinocinase C; PLC, fosfolipase C; SERT, transportador de serotonina. (Redesenhada, com autorização, de Belmaker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008; 358:59.)

Fatores neuroendócrinos na fisiopatologia da depressão

Sabe-se que a depressão está associada a diversas anormalidades hormonais. Entre os mais importantes desses achados, estão anormalidades do eixo HHSR em pacientes com TDM. Além disso, o TDM está associado a níveis elevados de cortisol (Figura 30-1), não supressão da liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) no teste de supressão com dexametasona e elevação crônica dos níveis do hormônio de liberação da corticotropina. A importância dessas anormalidades do eixo HHSR não está bem esclarecida, porém acredita-se que indiquem uma desregulação do eixo dos hormônios do estresse. É mais comum que tipos mais graves de depressão, como a psicótica, associem-se a anormalidades do eixo HHSR do que formas mais leves. Sabe-se que tanto os glicocorticoides

exógenos quanto a elevação do cortisol endógeno estão associados a sintomas de humor e déficits cognitivos semelhantes àqueles observados no TDM.

Foi também relatada a ocorrência de desregulação da glândula tireoide em pacientes deprimidos. Até 25% dos pacientes deprimidos apresentam função anormal da tireoide. Essas anormalidades incluem redução da resposta da tireotropina ao hormônio de liberação da tireotropina e a elevações dos níveis circulantes de tiroxina durante estados deprimidos. Com frequência, o hipotireoidismo clínico ocorre com sintomas depressivos, que desaparecem com a suplementação com hormônio tireoidiano. Os hormônios tireoidianos também são usados em associação com antidepressivos convencionais para aumento dos efeitos terapêuticos destes últimos.

Por fim, os esteroides sexuais também estão implicados na fisiopatologia da depressão. Acredita-se que os estados de deficiência de estrogênio, que ocorrem nos períodos pós-parto e pós-menopausa, desempenham um papel na etiologia da depressão em algumas mulheres. De forma semelhante, a deficiência grave de testosterona nos homens está algumas vezes associada a sintomas depressivos. A terapia de reposição hormonal em homens e mulheres com hipogonadismo pode estar associada à melhoria do humor e à diminuição dos sintomas depressivos.

Integração das hipóteses sobre a fisiopatologia da depressão

As várias hipóteses fisiopatológicas descritas não são mutuamente exclusivas. É evidente que os sistemas monoaminérgico, neuroendócrino e neurotrófico estão inter-relacionados de maneira significativa. Por exemplo, as anormalidades do eixo HHSR e dos esteroides podem contribuir para a supressão da transcrição do gene *BDNF*. Receptores de glicocorticoides são encontrados em alta densidade no hipocampo. A ligação desses receptores de glicocorticoides no hipocampo pelo cortisol durante estados crônicos de estresse, como a depressão maior, pode diminuir a síntese de BDNF e resultar em perda de volume de regiões sensíveis ao estresse, como o hipocampo. A ativação crônica dos receptores de monoaminas pelos antidepressivos parece ter o efeito oposto do estresse, resultando em aumento da transcrição do BDNF. Além disso, a ativação dos receptores de monoamina parece infrarregular o eixo HHSR, podendo normalizar a função HHSR.

Um dos pontos fracos da hipótese monoaminérgica reside no fato de que os níveis de aminas aumentam imediatamente com o uso de antidepressivos, porém os efeitos benéficos máximos dos fármacos não são observados por várias semanas. O tempo necessário para a síntese de fatores neurotróficos foi proposto para a demora dos efeitos antidepressivos. A síntese proteica apreciável de produtos como o BDNF geralmente leva 2 semanas ou mais e coincide com o curso do tratamento com antidepressivos.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Química e subgrupos

Os antidepressivos atualmente disponíveis compreendem uma notável variedade de tipos químicos. Essas diferenças e as diferenças de seus alvos moleculares é que proporcionam a base para a distinção dos vários subgrupos.

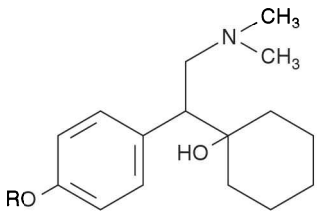
A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) representam uma classe quimicamente diversa de agentes cuja principal ação consiste na inibição do transportador de serotonina (SERT) (Figura 30-3). A fluoxetina foi introduzida nos EUA em 1998 e tornou-se rapidamente uma das medicações de prescrição mais comum na prática clínica. O desenvolvimento da fluoxetina surgiu da pesquisa de substâncias químicas que apresentavam alta afinidade com receptores de monoamina, mas que careciam da afinidade com histamina, acetilcolina e receptores α-adrenérgicos observados com os antidepressivos tricíclicos (ATCs). Na atualidade, há seis ISRSs, que constituem os antidepressivos mais comuns de uso clínico. Além de seu uso na depressão maior, os ISRSs têm indicações para TAG, TEPT, TOC, transtornos de pânico, TDPM e bulimia. A **fluoxetina**, a **sertralina** e o **citalopram** existem como isômeros e são formulados nas formas racêmicas, enquanto a **paroxetina** e a **fluvoxamina** não são opticamente ativas. O **escitalopram** é o enantiômero S do citalopram. À semelhança de todos os antidepressivos, os ISRSs são altamente lipofílicos. A popularidade dos ISRSs deve-se, em grande parte, à facilidade de seu uso, segurança em superdosagem, relativa tolerabilidade, custo (todos, com exceção do escitalopram, estão disponíveis em forma genérica) e amplo espectro de uso.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina

Duas classes de antidepressivos atuam como inibidores combinados da recaptação de serotonina e norepinefrina: os **inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs)** e os **ATC**.

1. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina — Os IRSNs incluem a **venlafaxina**, o seu metabólito, a **desvenlafaxina** e a **duloxetina**. Outro IRSN, a **milnaciprana**, aprovado para o tratamento da fibromialgia nos EUA, foi muito estudado como antidepressivo. Foi disponível na Europa durante vários anos. Além de usados na depressão maior, os IRSNs também são utilizados no tratamento dos distúrbios da dor, inclusive neuropatias e fibromialgias. Os IRSNs são usados, ainda, no tratamento da ansiedade generalizada, incontinência urinária por estresse e sintomas vasomotores da menopausa.



R = CH_3 : **Venlafaxina**
R = H : **Desvenlafaxina**

Os IRSNs não são quimicamente relacionados entre si. A venlafaxina foi descoberta no processo de avaliação de substâncias químicas para inibir a ligação da imipramina. Os efeitos

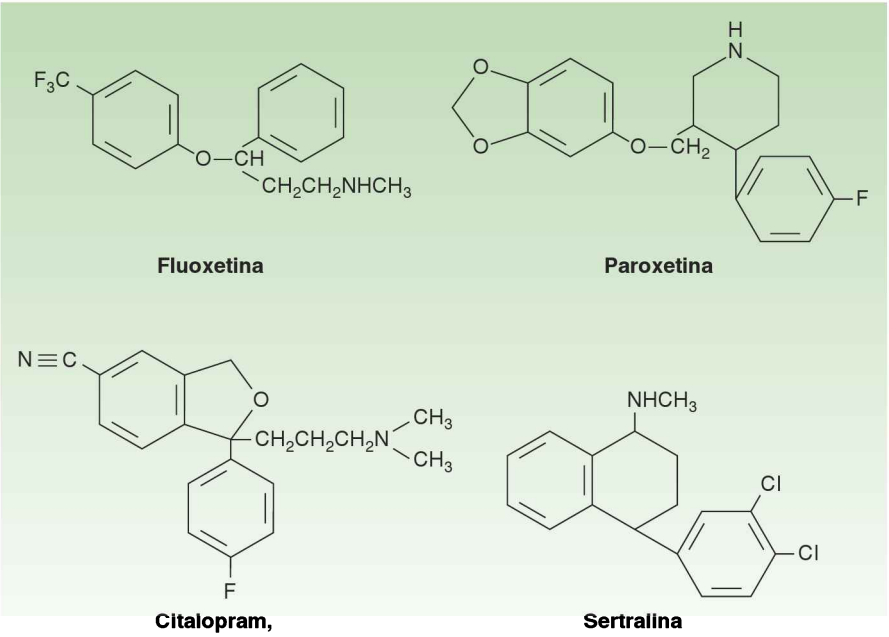
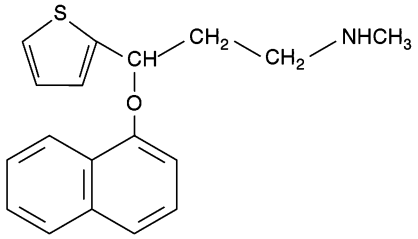


FIGURA 30-3 Estruturas de vários inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

da venlafaxina *in vivo* assemelham-se aos da imipramina, porém com um perfil mais favorável de efeitos colaterais. Todos os IRSNs ligam-se aos transportadores de serotonina (SERT) e de norepinefrina (NET), da mesma maneira que os ATCs. Entretanto, diferentemente dos ATCs, os IRSNs não exibem muita afinidade com outros receptores. A venlafaxina e a desvenlafaxina são compostos bicíclicos, enquanto a duloxetina é uma estrutura em três anéis não relacionada com os ATCs. A milnaciprana contém um anel de ciclopropano e é apresentada como mistura racêmica.



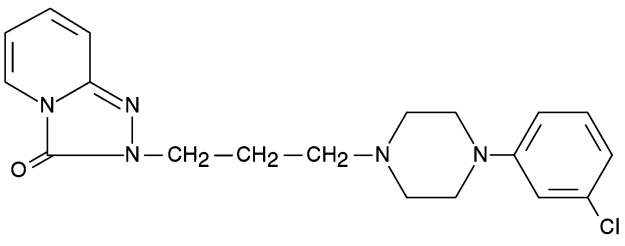
Duloxetina

2. Antidepressivos tricíclicos — Os ATCs eram a classe dominante de antidepressivos até a introdução dos ISRSs, nas décadas de 1980 e 1990. Nove ATCs estão disponíveis nos EUA, e todos apresentam um núcleo iminodibenzil (tricíclico) (Figura 30-4). As diferenças químicas entre os ATCs são relativamente sutis. Por exemplo, a **imipramina**, o protótipo do ATC, e o seu metabólito, a **desipramina**, diferem apenas por um grupo metila na cadeia lateral de propilamina. Todavia, essa diferença mínima resulta em uma mudança substancial do perfil farmacológico. A imipramina é altamente anticolinérgica e atua como inibidor relativamente forte da recaptação de serotonina, bem como de norepinefrina. Em contrapartida, a desipramina é muito menos anticolinérgica e atua como inibidor mais potente e ligeiramente mais seletivo da recaptação de norepinefrina em comparação com a imipramina.

No momento, os ATCs são usados principalmente na depressão que não responde aos antidepressivos de uso mais comum, como os ISRSs ou os IRSNs. Sua perda de popularidade provém, em grande parte, de sua tolerabilidade relativamente menor em comparação com agentes mais recentes, da dificuldade de seu uso e de sua letalidade em superdosagem. Outras aplicações dos ATCs incluem o tratamento de distúrbios de dor, enurese e insônia.

C. Antagonistas dos receptores 5-HT$_2$

Acredita-se que dois antidepressivos atuam sobretudo como antagonistas do receptor 5-HT$_2$: a **trazodona** e a **nefazodona**. A estrutura da trazodona inclui um triazolo, que exerceria efeitos antidepressivos. O principal metabólito, a m-clorfenilpiperazina (m-cpp), é um potente antagonista dos receptores 5-HT$_2$. A trazodona foi um dos antidepressivos mais prescritos até ser suplantada pelos ISRSs, no final da década de 1980. Na prática atual, a trazodona é mais usada como hipnótico em uso não oficializado sem indicação na bula, por ser altamente sedativa e não estar associada à tolerância ou dependência.



Trazodona

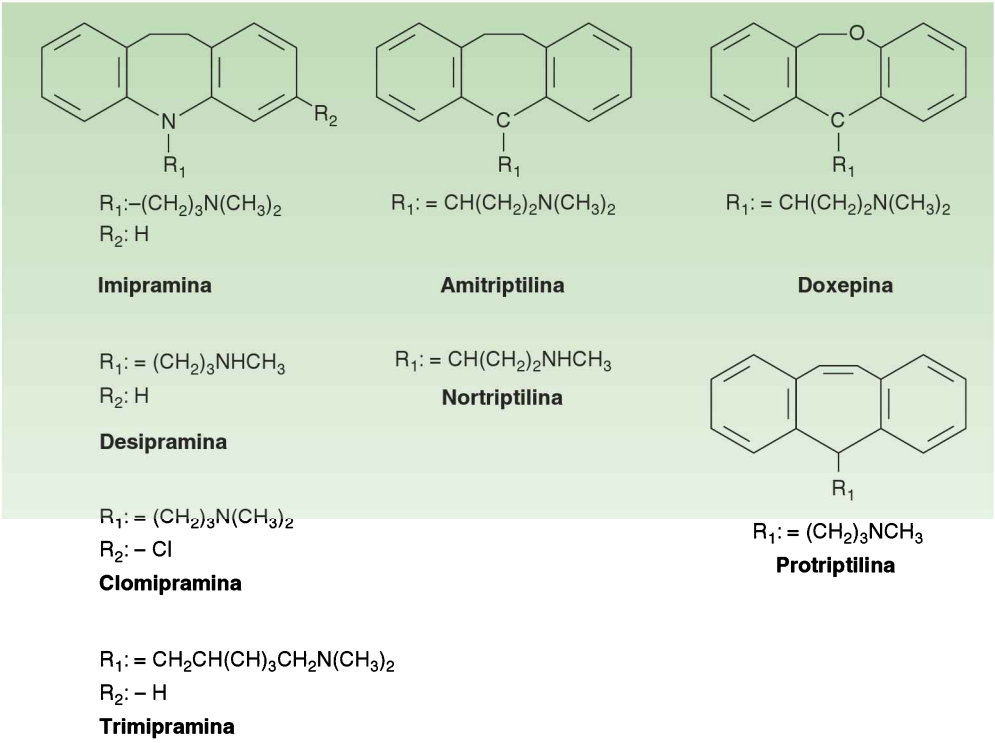
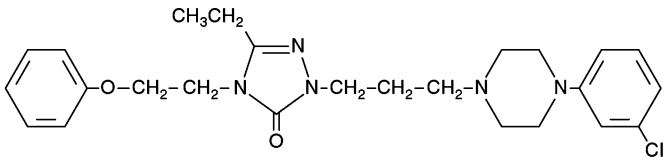


FIGURA 30-4 Estruturas dos antidepressivos tricíclicos (ATCs).

A nefazodona é quimicamente relacionada com a trazodona. Seus principais metabólitos, a hidroxinefazodona e a m-cpp, são inibidores dos receptores 5-HT. A FDA estabeleceu uma tarja preta de alerta para a nefazodona, em 2001, em virtude da hepatotoxicidade do fármaco, incluindo casos letais de insuficiência hepática. Embora ainda esteja disponível como genérico, a nefazodona não é muito prescrita. As principais indicações para nefazodona e trazodona consistem em depressão maior, embora ambos os fármacos também tenham sido usados no tratamento de transtornos de ansiedade.



Nefazodona

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

Vários antidepressivos não se encaixam perfeitamente nas outras classes. Entre esses fármacos estão a **bupropiona**, a **mirtazapina**, a **amoxapina** e a **maprotilina** (Figura 30-5). A bupropiona tem uma estrutura de aminocetona unicíclica. Sua estrutura singular resulta em um perfil de efeitos colaterais diferente daquele da maioria dos antidepressivos (descrito adiante). A bupropiona assemelha-se à anfetamina na sua estrutura química e, tal como o estimulante, apresenta propriedades ativadoras do sistema nervoso central (SNC).

A mirtazapina foi introduzida em 1994 e, como a bupropiona, é um dos poucos antidepressivos que não estão comumente associados a efeitos colaterais sexuais. Possui uma estrutura química tetracíclica e pertence ao grupo compostos de piperazino-azepina.

A mirtazapina, a amoxapina e a maprotilina possuem estruturas tetracíclicas. A amoxapina é um metabólito N-metilado da loxapina, um fármaco antipsicótico mais antigo. A amoxapina e a maprotilina compartilham semelhanças estruturais e efeitos colaterais comparáveis aos do ATCs. Em consequência, esses agentes tetracíclicos não costumam ser prescritos na prática atual. São utilizados sobretudo no TDM que não responde a outros agentes.

E. Inibidores da monoaminoxidase

A primeira classe de antidepressivos modernos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), foi introduzida na década de 1950; entretanto, hoje, esses fármacos raramente são usados na prática clínica, devido à sua toxicidade e interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais. Na atualidade, esses fármacos são usados sobretudo no tratamento da depressão que não responde a outros antidepressivos. Todavia, os IMAOs também têm sido usados historicamente no tratamento de estados de ansiedade, inclusive ansiedade social e transtorno de pânico. Além disso, a selegilina é usada no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 28).

Os IMAO atuais incluem os derivados da hidrazina, a **fenelzina** e a **isocarboxazida**, e as não hidrazinas, a **tranilcipromina**, a **selegilina** e a **moclobemida** (esta última não disponível nos EUA). As hidrazinas e a tranilcipromina ligam-se de modo irreversível e não seletivamente à MAO-A e MAO-B, enquanto outros IMAOs podem ter propriedades mais seletivas ou reversíveis. Alguns dos IMAOs, como a

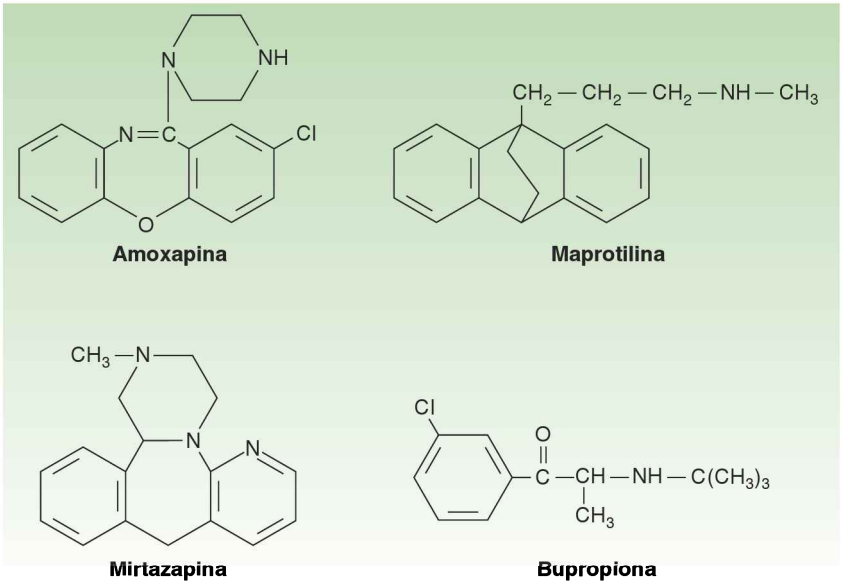
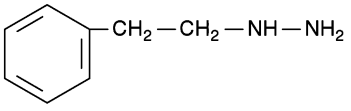
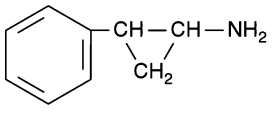


FIGURA 30-5 Estruturas dos agentes tetracíclicos, amoxapina, maprotilina e mirtazapina, e do agente unicíclico, a bupropiona.

tranilcipromina, assemelham-se à anfetamina na sua estrutura química, enquanto outros IMAOs, como a selegilina, apresentam metabólitos semelhantes à anfetamina. Em consequência, esses IMAOs tendem a exercer significativos efeitos estimulantes no SNC.





Farmacocinética

Os antidepressivos compartilham várias características farmacocinéticas (Tabela 30-1). A maioria apresenta absorção oral razoavelmente rápida, alcança níveis plasmáticos em 2 a 3 horas, liga-se com firmeza às proteínas plasmáticas, sofre metabolismo hepático e apresenta depuração renal. Entretanto, mesmo dentro das classes, a farmacocinética de cada antidepressivo varia de modo considerável.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

O protótipo do ISRS, a fluoxetina, difere dos outros ISRSs em alguns aspectos importantes (Tabela 30-1). A fluoxetina é metabolizada a um produto ativo, a norfluoxetina, cujas concentrações plasmáticas podem ser mais altas do que as da fluoxetina. A meia-vida de eliminação da norfluoxetina é cerca de 3 vezes maior do que a da fluoxetina e contribui para a meia-vida mais longa entre todos os ISRSs. Em consequência, é necessário suspender a fluoxetina 4 semanas ou mais antes da administração de um IMAO a fim de diminuir o risco de síndrome serotoninérgica.

A fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da isoenzima CYP2D6, o que contribui para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais (ver "Interações medicamentosas"). Por outro lado, a fluvoxamina é um inibidor da CYP3A4, enquanto o citalopram, o escitalopram e a sertralina apresentam interações mais modestas com CYP.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina

1. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina — A venlafaxina é muito metabolizada no fígado pela isoenzima CYP2D6 à *O*-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina). Ambas apresentam meias-vidas semelhantes de cerca de 11 horas. Apesar das meias-vidas relativamente curtas, ambos os fármacos estão disponíveis em formulações que possibilitam a sua administração uma vez ao dia. Entre todos os antidepressivos, a venlafaxina e a desvenlafaxina são as que apresentam menor ligação às proteínas (27 a 30%). Diferentemente da maioria dos antidepressivos, a desvenlafaxina é conjugada e não sofre extenso metabolismo oxidativo. Pelo menos 45% da desvenlafaxina são excretados em sua forma inalterada na urina, em comparação com 4 a 8% da venlafaxina.

A duloxetina é bem absorvida e apresenta meia-vida de cerca de 12 horas, porém é administrada uma vez ao dia. Liga-se firmemente às proteínas (97%) e sofre extenso metabolismo oxidativo por meio da CYP2D6 e CYP1A2. O comprometimento hepático altera significativamente os níveis de duloxetina, ao contrário da desvenlafaxina.

2. Antidepressivos tricíclicos — Os ATCs tendem a ser bem absorvidos e a apresentar meias-vidas longas (Tabela 30-1). Em consequência, a maioria é administrada uma vez ao dia, à noite, em virtude de seus efeitos sedativos. Os ATCs sofrem extenso metabolismo por desmetilação, hidroxilação aromática e

TABELA 30-1 Perfis farmacocinéticos de antidepressivos selecionados

Classe, fármaco	Biodisponibilidade (%)	$t_{1/2}$ Plasmática (%)	$t_{1/2}$ dos metabólitos ativos (horas)	Volume de distribuição (L/kg)	Ligação às proteínas (%)
ISRSs					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
IRSNs					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Milnaciprana	85-90	6-8	ND	5-6	13
Venlafaxina[1]	45	8-11	9-13	4-10	27
Tricíclicos					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
Antagonistas dos receptores 5-HT_2					
Nefazodona	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodona	95	3-6	ND	1-3	96
Tetracíclicos e unicíclicos					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	90
Bupropiona	70	11-14	15-25	20-30	84
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
IMAO					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

[1] A desvenlafaxina apresenta propriedades semelhantes, porém sofre metabolismo menos completo.

IMAO, inibidores da monoaminoxidase; ND, nenhum dado encontrado; IRSNs, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina: ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

conjugação com glicuronídeo. Apenas cerca de 5% dos ATCs são excretados em sua forma inalterada na urina. Os ATCs são substratos do sistema CYP2D6, e os níveis séricos desses agentes tendem a ser substancialmente influenciados pela administração concomitante de fármacos, como a fluoxetina. Além disso, o polimorfismo genético de CYP22D6 pode resultar em metabolismo reduzido ou extenso dos ATCs.

Os ATCs de amina secundária, inclusive a desipramina e a nortriptilina, carecem de metabólitos ativos e apresentam uma cinética bastante linear. Esses ATCs têm uma ampla janela terapêutica, os níveis séricos são confiáveis na previsão de resposta e toxicidade.

C. Antagonistas dos receptores 5-HT_2

A trazodona e a nefazodona são rapidamente absorvidas e sofrem extenso metabolismo hepático. Ambos os fármacos ligam-se às proteínas e apresentam biodisponibilidade limitada, devido ao metabolismo extenso. As suas meias-vidas curtas exigem geralmente o fracionamento da dose quando esses fármacos são usados como antidepressivos. Todavia, a trazodona é com frequência prescrita em dose única à noite como hipnótico, em doses mais baixas do que aquelas usadas no tratamento da depressão. Tanto a trazodona quanto a nefazodona apresentam metabólitos ativos que também exibem antagonismo dos receptores 5-HT_2. A nefazodona é um potente inibidor do sistema CYP3A4 e pode interagir com fármacos metabolizados por essa enzima (ver "Interações medicamentosas").

D. Agentes tetracíclicos e unicíclicos

A bupropiona é rapidamente absorvida e apresenta uma ligação média às proteínas de 85%. Sofre extenso metabolismo hepático e apresenta um efeito de primeira passagem substancial. Possui três metabolitos ativos, incluindo a hidroxibupropiona; esta última está sendo desenvolvida como antidepressivo. A bupropiona tem uma eliminação bifásica, em que a primeira fase dura cerca de 1 hora, e a segunda, 14 horas.

A amoxapina também é rapidamente absorvida, com ligação às proteínas de cerca de 85%. A meia-vida é variável, e o fármaco é com frequência administrado em doses fracionadas. A amoxapina sofre extenso metabolismo hepático. Um

dos metabólitos ativos, a 7-hidroxiamoxapina, é um potente bloqueador D_2, que está associado a efeitos antipsicóticos. A maprotilina também é bem absorvida por via oral, e 88% de uma dose ligam-se às proteínas. O fármaco sofre extenso metabolismo hepático.

A mirtazapina é desmetilada, seguida de hidroxilação e conjugação com glicuronídeo. Várias isozimas CYP estão envolvidas no metabolismo da mirtazapina, inclusive 2D6, 3A4 e 1A2. A meia-vida da mirtazapina é de 20 a 40 horas, e o fármaco é habitualmente administrado em uma única dose à noite, devido a seus efeitos sedativos.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os diferentes IMAOs são metabolizados por vias distintas, porém tendem a apresentar extenso efeito de primeira passagem, que pode diminuir substancialmente a sua biodisponibilidade. A tranilcipromina tem o seu anel hidroxilado e N-acetilado, enquanto a acetilação parece constituir uma via menor para a fenelzina. A selegilina é N-desmetilada e, a seguir, hidroxilada. Os IMAOs são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal.

Devido aos efeitos de primeira passagem proeminentes e à tendência desses fármacos a inibirem MAO no intestino (resultando em efeitos pressores da tiramina), estão sendo desenvolvidas vias alternativas de administração. Por exemplo, a selegilina está disponível em formas tanto transdérmicas quanto sublinguais, que evitam o intestino e o fígado. Essas vias diminuem o risco de interações alimentares e possibilitam um aumento substancial da biodisponibilidade.

Farmacodinâmica

Conforme assinalado, todos os antidepressivos atualmente disponíveis aumentam a neurotransmissão monoamínica por meio de um de vários mecanismos. O mecanismo mais comum consiste na inibição da atividade do SERT, do NET ou de ambos os transportadores de monoaminas (Tabela 30-2). Os antidepressivos que inibem o SERT, o NET ou ambos incluem os ISRSs e os IRSNs (por definição), bem como os ATCs. Outro mecanismo que aumenta a disponibilidade de monoaminas é a inibição de sua degradação enzimática (os IMAOs). Outras estratégias para aumentar o tônus monoamínico incluem a ligação a autorreceptores pré-sinápticos (mirtazapina) ou a receptores pós-sinápticos específicos (antagonistas dos receptores $5\text{-}HT_2$). Por fim, a disponibilidade aumentada de monoaminas para ligação na fenda sináptica resulta em uma cascata de eventos que aumentam a transcrição de algumas proteínas e a inibição de outras. É a produção efetiva dessas proteínas, inclusive o BDNF, os receptores de glicocorticoides, os receptores β-adrenérgicos e outras proteínas, que parecem determinar os benefícios, bem como a toxicidade de determinado agente.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

O transportador de serotonina (SERT) é uma glicoproteína com 12 regiões transmembranas localizada na terminação axônica e membranas do corpo celular dos neurônios serotoninérgicos. Quando a serotonina extracelular liga-se a receptores no transportador, ocorrem alterações na conformação do transportador,

TABELA 30-2 Efeitos dos antidepressivos sobre vários receptores e transportadores

Antidepressivo	ACh M	α_1	H_1	$5\text{-}HT_2$	NET	SERT
Amitriptilina	+++	+++	++	0/+	+	++
Amoxapina	+	++	+	+++	++	+
Bupropiona	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, escitalopram	0	0	0		0	+++
Clomipramina	+	++	+	+	+	+++
Desipramina	+	+	+	0/+	+++	+
Doxepina	++	+++	+++	0/+	+	+
Fluoxetina	0	0	0	0/+	0	+++
Fluvoxamina	0	0	0	0	0	+++
Imipramina	++	+	+	0/+	+	++
Maprotilina	+	+	++	0/+	++	0
Mirtazapina	0	0	+++	+	+	0
Nefazodona	0	+	0	++	0/+	+
Nortriptilina	+	+	+	+	++	+
Paroxetina	+	0	0	0	+	+++
Protriptilina	+++	+	+	+	+++	+
Sertralina	0	0	0	0	0	+++
Trazodona	0	++	0/+	++	0	+
Trimipramina	++	++	+++	0/+	0	+
Vanlafaxina	0	0	0	0	+	++

ACh, receptor muscarínico de acetilcolina; α_1, receptor α_1-adrenérgico; H_1, receptor de histamina$_1$; $5\text{-}HT_2$, receptor $5\text{-}HT_2$ de serotonina; NET, transportador de norepinefrina; SERT, transportador de serotonina.

0/+, afinidade mínima; + afinidade leve; ++, afinidade moderada; +++, alta afinidade.

e a serotonina, o Na^+ e o Cl^- são transferidos para o interior da célula. Em seguida, a ligação do K+ intracelular resulta na reaquisição da conformação original do transportador e liberação de serotonina no interior da célula. Os ISRSs inibem alostericamente o transportador por meio da ligação do receptor em um sítio diferente do sítio ativo de ligação da serotonina. Em doses terapêuticas, cerca de 80% da atividade do transportador são inibidos. Existem polimorfismos funcionais para o SERT, que determinam a atividade do transportador.

Os ISRSs possuem efeitos modestos sobre outros neurotransmissores. Diferentemente dos ATCs e dos IRSNs, há poucas evidências de que os ISRS tenham efeitos proeminentes sobre os receptores β-adrenérgicos ou o transportador de norepinefrina, NET. A ligação ao transportador de serotonina está associada a uma ligação tônica do sistema dopaminérgico, embora exista uma variabilidade interpessoal substancial nesse efeito. Os ISRSs não se ligam ativamente aos receptores de histamina, muscarínicos ou outros receptores.

B. Fármacos que bloqueiam os transportadores de serotonina e de norepinefrina

Inúmeros antidepressivos exercem efeitos inibitórios mistos sobre ambos os transportadores de serotonina e de norepinefrina. Os agentes mais recentes dessa classe (venlafaxina e duloxetina) são designados pelo acrônimo ISRN, enquanto os agentes do grupo mais antigo são denominados ATC.

1. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina — Os IRSNs ligam-se aos transportadores de serotonina e de norepinefrina. O NET é muito semelhante estruturalmente ao transportador de 5-HT. À semelhança do transportador de serotonina, trata-se de um complexo de 12 domínios transmembrana, que se liga alostericamente à norepinefrina. O NET também exibe afinidade moderada com a dopamina.

A venlafaxina é um inibidor fraco do NET, enquanto a desvenlafaxina, a duloxetina e a milnaciprana são inibidores mais balanceados do SERT e do NET. Entretanto, a afinidade da maioria dos IRSNs tende a ser muito maior com o SERT do que com o NET. Os IRSNs diferem dos ATCs, visto que carecem dos potentes efeitos anti-histamínicos, bloqueadores α-adrenérgicos e anticolinérgicos dos ATCs. Em consequência, os IRSNs tendem a ser preferidos aos ATCs no tratamento do TDM e das síndromes de dor, em virtude de sua melhor tolerabilidade.

2. Antidepressivos tricíclicos — Os ATCs assemelham-se aos IRSNs na sua função, e acredita-se que a sua atividade antidepressiva esteja relacionada principalmente com a inibição da recaptação de 5-HT e norepinefrina. Dentro da classe dos ATCs, observa-se uma considerável variabilidade na afinidade com SERT *versus* NET. Por exemplo, a clomipramina apresenta uma afinidade relativamente muito pequena com NET, porém liga-se fortemente ao SERT. Essa seletividade quanto ao transportador de serotonina contribui para os benefícios conhecidos da clomipramina no tratamento do TOC. Por outro lado, os ATCs de aminas secundárias, a desipramina e a nortriptilina, são relativamente mais seletivos quanto ao NET. Embora a imipramina, um ATC de amina terciária, exerça mais efeitos serotoninérgicos no início, o seu metabólito, a desipramina, equilibra esse efeito com maior inibição do NET.

Os efeitos colaterais comuns dos ATCs, incluindo boca seca e constipação intestinal, são atribuíveis aos potentes efeitos antimuscarínicos de muitos desses fármacos. Os ATCs também tendem a ser antagonistas potentes do receptor de histamina H_1. Algumas vezes, os ATCs, como a doxepina, são prescritos como hipnóticos e usados no tratamento do prurido, em virtude de suas propriedades anti-histamínicas. O bloqueio dos receptores α-adrenérgicos pode resultar em hipotensão ortostática significativa, particularmente em pacientes idosos.

C. Antagonistas dos receptores 5-HT_2

A principal ação da nefazodona e da trazodona parece consistir em bloqueio do receptor 5-HT_2. A inibição desse receptor em estudos realizados em animais e seres humanos está associada a efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos substanciais. Em contrapartida, os agonistas do receptor 5-HT_2, por exemplo, o ácido lisérgico (LSD) e a mescalina com frequência são alucinógenos e ansiogênicos. O receptor 5-HT_2 é acoplado à proteína G e está distribuído por todo o neocórtex.

A nefazodona é um inibidor fraco do SERT e do NET, porém atua como potente antagonista do receptor 5-HT_2 pós-sináptico, assim como seus metabólitos. A trazodona também é um inibidor fraco, porém seletivo, do SERT, com pouco efeito sobre o NET. O seu principal metabólito, a m-cpp, é um potente antagonista 5-HT_2, e grande parte dos benefícios da trazodona como antidepressivo pode ser atribuída a esse efeito. A trazodona também apresenta propriedades bloqueadoras α-adrenérgicas pré-sinápticas fracas a moderadas e atua como antagonista modesto do receptor H_1.

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

As ações da bupropiona ainda estão pouco elucidadas. A bupropiona e seu principal metabólito, a hidroxibupropiona, são inibidores modestos a moderados da recaptação de norepinefrina e de dopamina em estudos realizados em animais. Todavia, esses efeitos parecem menores do que aqueles associados ao benefício antidepressivo. Um efeito mais significativo da bupropiona consiste na liberação pró-sináptica das catecolaminas. Em estudos realizados em animais, a bupropiona parece aumentar substancialmente a disponibilidade pré-sináptica de norepinefrina e, em menor grau, de dopamina. A bupropiona praticamente não tem nenhum efeito direto sobre o sistema serotoninérgico.

A mirtazapina possui uma farmacologia complexa. Atua como antagonista do autorreceptor α_2 pré-sináptico e aumenta a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT. Além disso, a mirtazapina é um antagonista dos receptores 5-HT_2 e 5-HT_3. Por fim, a mirtazapina atua como potente antagonista H_1, que está associado aos efeitos sedativos do fármaco.

As ações da amoxapina e da maprotilina assemelham-se àquelas dos ATCs, como a desipramina. Ambas são inibidores potentes do NET e menos potentes do SERT. Além disso, possuem propriedades anticolinérgicas. Diferentemente dos ATCs e dos antidepressivos, a amoxapina é um inibidor moderado do receptor D_2 pró-sináptico. Com essa ação, a amoxapina possui algumas propriedades antipsicóticas.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAOs atenuam as ações da monoaminoxidase no neurônio e ao aumentam o conteúdo de monoaminas. Existem duas formas de monoaminoxidase. A MAO-A é encontrada nos neurônios de dopamina e de norepinefrina e ocorre principalmente no cérebro, no intestino, na placenta e no fígado; seus principais substratos são a norepinefrina, a epinefrina e a

serotonina. A MAO-B é encontrada sobretudo nos neurônios serotoninérgicos e histaminérgicos e ocorre no cérebro, no fígado e nas plaquetas. A MAO-B atua principalmente sobre a tiramina, a feniletilamina e a benzilamina. Tanto a MAO-A quanto a MAO-B metabolizam a triptamina e a dopamina.

Os IMAOs são classificados de acordo com a sua especificidade em relação a MAO-A e MAO-B e seus efeitos irreversíveis ou reversíveis. A fenelzina e a tranilcipromina são exemplos de IMAOs não seletivos irreversíveis. A moclobemida é um inibidor reversível e seletivo da MAO-A que não está disponível nos EUA. A moclobemida pode ser deslocada da MAO-A pela tiramina, o que diminui o risco de interações alimentares. A selegilina é um agente irreversível e específico da MAO-B em baixas doses. A selegilina mostra-se útil no tratamento da doença de Parkinson nessas baixas doses; entretanto, com doses mais altas, torna-se um IMAO não seletivo, semelhante a outros agentes.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Indicações clínicas

A. Depressão

A indicação da FDA para o uso dos antidepressivos no tratamento da depressão maior é bastante ampla. Os antidepressivos estão aprovados, em sua maioria, parta o tratamento tanto agudo quanto a longo prazo da depressão maior. Os episódios agudos de TDM tendem a durar cerca de 6 a 14 meses sem tratamento, porém pelo menos 20% dos episódios duram 2 anos ou mais.

O tratamento agudo do TDM tem por objetivo a remissão de todos os sintomas. Como os antidepressivos podem não ser capazes de produzir o seu benefício máximo durante 1 a 2 meses ou mais, não é raro que se efetue uma prova de 8 a 12 meses de duração com doses terapêuticas. Os antidepressivos são capazes de produzir uma remissão bem-sucedida em cerca de 30 a 40% dos pacientes com uma única prova terapêutica de 8 a 12 semanas. Se for obtida uma resposta inadequada, a terapia com frequência é modificada, utilizando outro agente, ou ampliada, com o acréscimo de outro fármaco. Por exemplo, a bupropiona, um antipsicótico atípico, ou a mirtazapina podem ser adicionados a um ISRS ou IRSN para aumentar o benefício antidepressivo quando a monoterapia não é bem-sucedida. De 70 a 80% dos pacientes podem ter remissão com estratégias de aumento sequencial ou mudança de fármacos. Obtida uma resposta adequada, recomenda-se a continuação do tratamento por um período mínimo de 6 a 12 meses a fim de reduzir o risco substancial de recidiva.

Cerca de 85% dos pacientes com um único episodio de TDM irão sofrer pelo menos uma recidiva durante a vida. Muitos pacientes têm múltiplas recidivas, e essas recidivas podem evoluir para episódios mais graves, crônicos e resistentes ao tratamento. Por conseguinte, não é incomum que o paciente necessite de tratamento de manutenção para evitar recidivas. Embora estudos de tratamento de manutenção de mais de cinco anos sejam incomuns, os estudos a longo prazo com ATCs, IRSNs e ISRSs sugerem um benefício protetor significativo quando esses fármacos são administrados de modo crônico. Por conseguinte, é comum a recomendação de que os pacientes considerem o tratamento de manutenção de longo prazo se houverem apresentado dois ou mais episódios graves de TDM nos cinco anos precedentes, ou três ou mais episódios graves durante a vida.

Ainda não foi estabelecido claramente se os antidepressivos são úteis para todos os tipos de depressão. Por exemplo, pacientes com depressão bipolar podem não obter muito benefício dos antidepressivos, mesmo quando acrescentados a estabilizadores do humor. Com efeito, os antidepressivos estão algumas vezes associados a mudanças para a mania ou a uma ciclagem mais rápida. Houve também alguma controvérsia sobre a eficácia global dos antidepressivos na depressão unipolar, e algumas metanálises mostram grandes efeitos, enquanto outras revelam efeitos mais modestos. Embora essa controvérsia provavelmente não seja solucionada de imediato, há pouca discordância quanto ao fato de que os antidepressivos têm benefícios importantes para a maioria dos pacientes.

As intervenções de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental, parecem tão efetivas quanto o tratamento com antidepressivos nos casos de depressão leve a moderada. Entretanto, a terapia cognitivo-comportamental tende a levar mais tempo para atingir a efetividade e, em geral, é de custo mais alto do que o tratamento com fármacos; além disso, a combinação de ambos os tratamentos parece mais efetiva do que qualquer uma das estratégias isoladamente.

B. Transtornos de ansiedade

Depois da depressão maior, os transtornos de ansiedade representam a aplicação mais comum dos antidepressivos. Diversos ISRSs e IRSNs foram aprovados para todos os transtornos de ansiedade maior, inclusive TEPT, TOC, transtorno de ansiedade social, TAG e transtorno de pânico. O transtorno de pânico caracteriza-se por episódios recorrentes de ansiedade excessiva de curta duração, que com frequência ocorrem sem fator precipitante. Os pacientes começam a temer um ataque, ou evitam situações nas quais poderiam ter um ataque. Por sua vez, o TAG caracteriza-se por ansiedade flutuante crônica e excessiva preocupação, que tende a ser de natureza crônica. Embora os antidepressivos mais antigos e os fármacos da classe dos sedativos-hipnóticos ainda sejam usados em certas ocasiões para o tratamento dos transtornos de ansiedade, foram substituídos, em grande parte, pelos ISRSs e IRSNs.

Os benzodiazepínicos (ver Capítulo 22) produzem um alívio muito mais rápido da ansiedade generalizada e do pânico do que qualquer um dos antidepressivos. Entretanto, os antidepressivos parecem pelo menos tão efetivos e, talvez, mais efetivos do que os benzodiazepínicos no tratamento a longo prazo dos transtornos de ansiedade. Além disso, os antidepressivos não estão associados ao risco de dependência e de tolerância associado aos benzodiazepínicos.

Sabe-se que o TOC responde a antidepressivos serotoninérgicos. O TOC caracteriza-se por pensamentos recorrentes que provocam ansiedade (obsessões) ou por comportamentos repetitivos destinados a reduzir a ansiedade (compulsões). A clomipramina e vários dos ISRSs foram aprovados para o tratamento do TOC, com eficácia moderada. A terapia comportamental é habitualmente associada ao antidepressivo com vistas à obtenção de benefícios adicionais.

O transtorno de ansiedade social é raramente diagnosticado, porém bastante comum — o paciente sente uma intensa ansiedade nas interações sociais. Essa ansiedade pode limitar sua capacidade de funcionamento adequado no emprego ou nas relações interpessoais. Vários ISRSs e a venlafaxina foram

aprovados para o tratamento da ansiedade social. A eficácia dos ISRSs nesse transtorno é maior em alguns estudos do que a sua eficácia no tratamento do TDM.

O TEPT manifesta-se quando um evento traumático ou que comporta risco de vida resulta em pensamentos ou imagens intrusivos que provocam ansiedade, hipervigilância, pesadelos e esquiva das situações que lembram ao paciente o trauma. Os ISRSs são considerados o tratamento de primeira linha para o TEPT e podem ser benéficos para diversos sintomas, inclusive pensamentos ansiosos e hipervigilância. Outros tratamentos, como intervenções psicoterapêuticas, são habitualmente necessários, além dos antidepressivos.

C. Distúrbios de dor

Sabe-se, há mais de 40 anos, que os antidepressivos possuem propriedades analgésicas, independentemente de seus efeitos sobre o humor. Os ATCs têm sido usados no tratamento de condições neuropáticas e outras condições de dor desde a década de 1960. Os medicamentos que apresentam propriedades bloqueadoras da recaptação de norepinefrina e 5-HT com frequência são úteis no tratamento dos distúrbios de dor. As vias monoaminérgicas corticospinais ascendentes parecem importantes no sistema analgésico endógeno. Além disso, as condições de dor crônica estão comumente associadas à depressão maior. Os ATCs continuam sendo usados para algumas dessas condições, e aumentam a utilização de IRSNs. Em 2010, a duloxetina foi aprovada para o tratamento da dor articular e muscular crônica. Conforme assinalado, a milnaciprana foi aprovada para o tratamento da fibromialgia. Outros IRSNs, como a desvenlafaxina, estão sendo investigados quanto ao seu uso no tratamento de uma variedade de condições de dor, desde neuralgia pós-herpética até dor lombar crônica.

D. Transtorno disfórico pré-menstrual

Cerca de 5% das mulheres de idade fértil apresentam sintomas de humor e físicos proeminentes durante a fase lútea final de quase todos os ciclos menstruais. Esses sintomas consistem em ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônia, fadiga e uma variedade de outros sinais físicos. Esses sintomas são mais graves do que aqueles clinicamente observados na síndrome pré-menstrual (SPM) e podem ser muito prejudiciais para as atividades ocupacionais e interpessoais. Sabe-se que os ISRSs são benéficos para muitas mulheres com TDPM, e a fluoxetina e a sertralina foram aprovadas para essa indicação. O tratamento durante duas semanas por mês na fase lútea é tão efetivo quanto o tratamento contínuo. O efeito rápido dos ISRSs no TDPM pode estar associado ao rápido aumento dos níveis de pregnenolona.

E. Abandono do tabagismo

A bupropiona foi aprovada em 1997 para o tratamento do tabagismo. Cerca de duas vezes mais pessoas tratadas com bupropiona do que as que receberam placebo apresentaram redução do desejo intenso de fumar. Além disso, pacientes em uso de bupropiona parecem ter menos sintomas de humor e possivelmente menos ganho de peso durante a abstinência de nicotina. A bupropiona parece aproximadamente tão efetiva quanto os adesivos de nicotina no abandono do tabagismo. O mecanismo pelo qual a bupropiona mostra-se útil nessa aplicação não é conhecido, porém o fármaco pode simular os efeitos da nicotina sobre a dopamina e sobre a norepinefrina e antagonizar os receptores nicotínicos. Sabe-se também que a nicotina possui efeitos antidepressivos em algumas pessoas e que a bupropiona pode substituir esse efeito.

Outros antidepressivos também contribuem para o tratamento do tabagismo. Foi demonstrada a utilidade da nortriptilina no abandono do tabagismo, porém os efeitos não foram tão consistentes quanto os observados com a bupropiona.

F. Transtornos alimentares

A bulimia e a anorexia nervosa são transtornos potencialmente devastadores. A bulimia caracteriza-se pelo consumo episódico de grandes quantidades de alimento (ingestão compulsiva), seguido de purgação ritualista pela indução de vômito, uso de laxantes ou outros métodos. As complicações clínicas da purgação, como hipopotassemia, são comuns e perigosas. A anorexia é um transtorno em que a redução da ingestão de alimento resulta em perda de 15% ou mais do peso corporal ideal, e a pessoa tem medo mórbido de ganhar peso, bem como uma imagem corporal altamente distorcida. A anorexia com frequência é crônica e pode ser fatal em 10% ou mais dos casos.

Os antidepressivos parecem úteis no tratamento da bulimia, mas não da anorexia. A fluoxetina foi aprovada para o tratamento da bulimia em 1996, e outros antidepressivos também demonstraram benefícios na redução do ciclo de compulsão alimentar-purgação. No momento, o principal tratamento para a anorexia consiste em realimentação, terapia familiar e cognitivo-comportamental.

A bupropiona pode ter algum benefício no tratamento da obesidade. Pacientes obesos não deprimidos tratados com bupropiona foram capazes de perder um pouco mais de peso e manter essa perda em relação a uma população semelhante tratada com placebo. Entretanto, a perda de peso não foi significativa, e parecem existir opções mais efetivas com tal finalidade.

G. Outros usos dos antidepressivos

Os antidepressivos são usados em muitas outras aplicações com e sem indicações na bula. A enurese em crianças constitui uma indicação oficial de alguns ATCs, porém esses fármacos são, hoje, menos usados em virtude de seus efeitos colaterais. A duloxetina, um IRSN, foi aprovada na Europa para o tratamento da incontinência urinária no estresse. Muitos dos antidepressivos serotoninérgicos parecem úteis no tratamento dos sintomas vasomotores na perimenopausa. A desvenlafaxina está sendo considerada para aprovação pela FDA no tratamento desses sintomas vasomotores, e os estudos realizados sugeriram que os ISRSs, a venlafaxina e a nefazodona também podem proporcionar algum benefício. Embora os antidepressivos serotoninérgicos estejam comumente associados a efeitos sexuais adversos, alguns desses efeitos poderiam ser úteis para alguns transtornos sexuais. Por exemplo, sabe-se que os ISRSs retardam o orgasmo em alguns pacientes. Por esse motivo, os ISRSs são algumas vezes usados no tratamento da ejaculação precoce. Além disso, a bupropiona foi usada no tratamento dos efeitos sexuais colaterais associados ao uso de ISRSs, embora a sua eficácia nesse contexto não tenha sido consistentemente demonstrada em estudos clínicos controlados.

Escolha de um antidepressivo

A escolha de um antidepressivo depende, em primeiro lugar, da indicação. Nem todas as condições respondem igualmente a todos os antidepressivos. Entretanto, no tratamento do TDM, é difícil demonstrar que determinado antidepressivo é mais efetivo do que outro. Por conseguinte, a escolha de um

antidepressivo no tratamento da depressão baseia-se sobretudo em considerações práticas, como custo, disponibilidade, efeitos colaterais, interações medicamentosas potenciais, história de resposta ou ausência de resposta do paciente e preferência deste. Outros fatores, como idade, sexo e condições clínicas do paciente, também orientam a seleção de um antidepressivo. Por exemplo, pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos dos ATCs. Os efeitos inibitórios da fluvoxamina, um ISRS, sobre a CYP3A4 podem torná-la uma escolha problemática em alguns pacientes idosos, visto que esse fármaco interage com muitas outras medicações talvez necessárias ao indivíduo idoso. Há indícios de que as mulheres respondem e toleram os antidepressivos serotoninérgicos melhor do que os noradrenérgicos ou ATCs, porém os dados que corroboram essas diferenças de sexo não têm sido consistentes. Pacientes com glaucoma de ângulo estreito podem sofrer exacerbação com o uso de antidepressivos noradrenérgicos; a bupropiona e outros antidepressivos reduzem comprovadamente o limiar convulsivo em pacientes com epilepsia.

No momento, os ISRSs são os agentes de primeira linha mais prescritos no tratamento do TDM e dos transtornos de ansiedade. Devem sua popularidade à facilidade de seu uso, tolerabilidade e segurança em superdosagem. A dose inicial de ISRS é habitualmente igual à dose terapêutica para a maioria dos pacientes, de modo que talvez não haja necessidade de titulação. Além disso, os ISRSs estão disponíveis em sua maioria na forma de genéricos, de baixo custo. Outros agentes, inclusive os IRSNs, a bupropiona e a mirtazapina, também constituem agentes de primeira linha razoáveis para o tratamento do TDM. A bupropiona, a mirtazapina e a nefazodona são os antidepressivos que apresentam menor associação com efeitos sexuais colaterais, razão pela qual com frequência são prescritos. Entretanto, não se acredita que a bupropiona seja efetiva no tratamento dos transtornos de ansiedade e pode ser pouco tolerada no paciente ansioso. A principal indicação da bupropiona consiste no tratamento da depressão maior, incluindo a sazonal (do inverno). Os usos não oficiais da bupropiona (sem indicação na bula) incluem o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). A bupropiona costuma ser associada a outros antidepressivos a fim de se aumentar a resposta terapêutica. A principal indicação da mirtazapina consiste no tratamento da depressão maior. Entretanto, suas notáveis propriedades anti-histamínicas contribuíram para o seu uso ocasional como hipnótico e como tratamento adjuvante de antidepressivos mais ativos.

Na atualidade, os ATCs e os IMAOs estão relegados ao tratamento de segunda ou de terceira linha do TDM. Tanto os ATCs quanto os IMAOs são potencialmente letais em superdosagem, exigem titulação para a obtenção de uma dose terapêutica, apresentam graves interações medicamentosas e têm inúmeros efeitos colaterais incômodos. Em consequência, o seu uso no tratamento do TDM ou da ansiedade é reservado a pacientes que não respondem a outros agentes. Evidentemente existem pacientes cuja depressão só responde a IMAOs ou ATCs. Por conseguinte, os ATCs e os IMAOs são provavelmente subutilizados em pacientes deprimidos resistentes ao tratamento com ISRSs, IRSNs e os antidepressivos mais recentes.

O uso de antidepressivos fora do tratamento do TDM tende a exigir agentes específicos. Por exemplo, os ATCs e os ISRNs parecem úteis no tratamento de condições de dor, enquanto outras classes de antidepressivos sò bem menos efetivas. Os ISRSs e a clomipramina, um ATC altamente serotoninérgico, mostram-se efetivos no tratamento do TOC, porém os antidepressivos noradrenérgicos não demonstraram ser tão úteis nesse transtorno. A bupropiona e nortriptilina mostram-se úteis no tratamento do tabagismo, porém os ISRSs não demonstraram utilidade. Por conseguinte, fora do tratamento de depressão, a escolha de um antidepressivo depende sobretudo do benefício conhecido de determinado antidepressivo ou classe para uma indicação específica.

Dosagem

A dose ideal de um antidepressivo depende de sua indicação e do paciente. No caso dos ISRSs, dos IRSNs e de vários agentes mais recentes, a dose inicial para o tratamento da depressão consiste habitualmente em uma dose terapêutica (Tabela 30-3). Os pacientes que apresentam pouco ou nenhum benefício depois de pelo menos 4 semanas de tratamento podem beneficiar-se de uma dose mais alta, embora tenha sido difícil demonstrar qualquer vantagem evidente de doses mais altas de ISRSs, IRSNs e outros antidepressivos mais recentes. Em geral, a dose é titulada até a dose máxima recomendada ou até a maior dose tolerada se o paciente não responder a doses mais baixas. Alguns pacientes beneficiam-se de doses mais baixas do que a dose terapêutica mínima habitual recomendada. Em geral, os ATCs e os IMAOs exigem titulação para a dose terapêutica no decorrer de várias semanas. A dosagem dos ATCs pode ser orientada pela monitoração dos níveis séricos desses fármacos.

Alguns transtornos de ansiedade exigem doses mais altas de antidepressivos do que aquelas usadas no tratamento da depressão maior. Por exemplo, para obter benefícios ótimos, pacientes com TOC frequentemente necessitam de doses máximas ou um pouco mais altas do que a dose máxima recomendada para o TDM. De forma semelhante, a dose mínima de paroxetina usada no tratamento efetivo do transtorno de pânico é mais alta do que a dose mínima necessária ao tratamento efetivo da depressão.

No tratamento dos distúrbios de dor, doses modestas de ATC costumam ser suficientes. Por exemplo, uma dose de 25 a 50 mg/dia de imipramina é benéfica no tratamento da dor associada a uma neuropatia, porém representa uma dose subterapêutica no tratamento do TDM. Por outro lado, os IRSNs são habitualmente prescritos para distúrbios de dor nas mesmas doses empregadas no tratamento da depressão.

Efeitos colaterais

Embora alguns sejam comuns a todos os antidepressivos, os efeitos colaterais são, em sua maioria, específicos de uma subclasse de agentes e de seus efeitos farmacodinâmicos. Uma advertência da FDA aplicada a todos os antidepressivos consiste no risco de aumento de pensamentos suicidas em pacientes com menos de 25 anos de idade. A advertência sugere que o uso de antidepressivos está associado a ideação e tentativa de suicídio, mas não à sua execução em até 4% dos pacientes com menos de 25 anos aos quais foram prescritos antidepressivos em estudos clínicos. Essa taxa é cerca de duas vezes aquela observada no tratamento com placebo. No caso de indivíduos com mais de 25 anos, não há nenhum risco aumentado nem reduzido de pensamentos suicidas e tentativa de suicídio durante o uso de antidepressivos, particularmente depois dos 65 anos. Embora uma pequena minoria de pacientes possa ter um aumento emergente associado ao tratamento na ideação suicida com o uso de antidepressivos, a ausência de tratamento de um episódio depressivo maior em

TABELA 30-3 Faixas posológicas dos antidepressivos

Fármaco	Dosagem terapêutica habitual (mg/dia)
ISRSs	
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-30
Fluoxetina	20-60
Fluvoxamina	100-300
Paroxetina	20-60
Sertralina	50-200
IRSNs	
Venlafaxina	75-375
Desvenlafaxina	50-200
Duloxetina	40-120
Milnaciprana	100-200
Tricíclicos	
Amitriptilina	150-300
Clomipramina	100-250
Desipramina	150-300
Doxepina	150-300
Imipramina	150-300
Nortriptilina	50-150
Protriptilina	15-60
Maleato de trimipramina	150-300
Antagonistas dos receptores 5-HT_2	
Nefazodona	300-500
Trazodona	150-300
Tetracíclicos e Unicíclicos	
Amoxapina	150-400
Bupropiona	200-450
Maprotilina	150-225
Mirtazapina	15-45
IMAOs	
Isocarboxazida	30-60
Fenelzina	45-90
Selegilina	20-50
Tranilcipromina	30-60

IMAOs, inibidores da monoamioxidase; ISRNs, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina; ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

todos os grupos etários representa um fator de risco particularmente importante de suicídio.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os efeitos colaterais dos antidepressivos mais prescritos — os ISRSs — podem ser antecipados a partir da inibição potente do SERT. Os ISRSs aumentam o tônus serotoninérgico, não apenas no cérebro, mas em todo o corpo. O aumento da atividade serotoninérgica no trato gastrintestinal está comumente associado a náuseas, desconforto gastrintestinal, diarreia e outros sintomas gastrintestinais. Em geral, os efeitos colaterais gastrintestinais surgem precocemente durante no início do tratamento e tendem a diminuir depois da primeira semana. O aumento dos tônus serotoninérgico em nível da medula espinal e acima está associado a uma diminuição da função e interesse sexuais. Em consequência, pelo menos 30 a 40% dos pacientes tratados com ISRSs queixam-se de perda da libido, orgasmo tardio ou diminuição da excitação. Com frequência, os efeitos sexuais persistem enquanto o paciente estiver tomando o antidepressivo, mas podem diminuir com o passar do tempo.

Outros efeitos colaterais relacionados com os efeitos serotoninérgicos dos ISRSs incluem aumento das cefaleias e insônia ou hipersonia. Alguns pacientes ganham peso enquanto usam ISRSs, particularmente a paroxetina. A súbita interrupção de ISRSs de meia-vida curta, como a paroxetina e a sertralina, está associada a uma *síndrome de interrupção* em alguns pacientes caracterizada por tontura, parestesias e outros sintomas que surgem 1 ou 2 dias após a interrupção do fármaco e persistem por uma semana ou mais.

Os antidepressivos são, em sua maioria, agentes da categoria C de acordo com o sistema de classificação de teratógenos da FDA. Existe uma associação da paroxetina com defeitos dos septos cardíacos no primeiro trimestre. Por conseguinte, a paroxetina é um agente de categoria D. Outras associações possíveis dos ISRSs com complicações pós-natais, inclusive hipertensão pulmonar, não foram claramente estabelecidas.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos

Os IRSNs apresentam muitos dos efeitos colaterais serotoninérgicos associados aos ISRSs. Além disso, os IRSNs também podem ter efeitos noradrenérgicos, incluindo aumento da pressão arterial e da função cardíaca, bem como ativação do SNC, como insônia, ansiedade e agitação. Os efeitos hemodinâmicos dos IRSNs não tendem a ser problemáticos na maioria dos pacientes. Foi observada uma elevação da pressão arterial relacionada com a dose mais usada de venlafaxina de liberação imediata do que com outros IRSNs. De forma semelhante, existem mais relatos de cardiotoxicidade com a superdosagem de venlafaxina do que com outros IRSNs e ISRSs. A duloxetina raramente está associada à hepatoxicidade em pacientes com história de lesão hepática. Todos os IRSNs foram associados a uma síndrome de interrupção similar àquela observada com a interrupção dos ISRSs.

Os principais efeitos colaterais dos ATCs foram descritos anteriormente. Os efeitos anticolinérgicos são, talvez, os mais comuns. Esses efeitos resultam em boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, visão embaçada e confusão. São mais comuns com os ATCs de aminas terciárias, como a amitriptilina e a imipramina, do que com os ATCs de aminas secundárias, como a desipramina e a nortriptilina. A acentuada propriedade α-bloqueadora dos ATCs frequentemente resulta em hipotensão ortostática. O antagonismo H_1 exercido pelos ATCs está associado a ganho de peso e sedação. Os ATCs são agentes antiarrítmicos da classe 1A (ver Capítulo 14) e arritmogênicos em doses mais altas. É comum a ocorrência de efeitos sexuais, em particular com os ATCs altamente serotoninérgicos, como a clomipramina. Os ATCs estão associados a uma síndrome de interrupção proeminente, caracterizada por rebote colinérgico e sintomas gripais.

C. Antagonistas dos receptores 5-HT_2

Os efeitos colaterais mais comuns associados aos antagonistas dos receptores 5-HT_2 consistem em sedação e distúrbios gastrintestinais. Os efeitos sedativos, particularmente com a trazodona,

podem ser muito pronunciados. Por conseguinte, não surpeende que o tratamento da insônia seja, atualmente, a principal aplicação da trazodona. Os efeitos gastrintestinais parecem relacionados com a dose e são menos pronunciados do que aqueles observados com o uso de IRSNs ou de ISRSs. Os efeitos sexuais não são comuns no tratamento com nefazodona ou trazodona em consequência dos efeitos serotoninérgicos relativamente seletivos desses fármacos no receptor 5-HT_2, e não no SERT. Todavia, a trazodona tem sido às vezes associada à indução de priapismo. Tanto a nefazodona quanto a trazodona são agentes α-bloqueadores, que podem produzir hipotensão ortostática relacionada com a dose em alguns pacientes. A nefazodona tem sido associada à hepatoxicidade, inclusive raros casos fatais e de insuficiência hepática fulminante, exigindo transplante. A taxa de hepatoxicidade grave com o uso de nefazodona foi estimada em 1 em 250.000 a 1 em 300.000 pacientes-ano tratados com nefazodona.

D. Tetracíclicos e unicíclicos

A amoxapina está algumas vezes associada a uma síndrome parkinsoniana em virtude de sua ação bloqueadora D2. A mirtazapina possui efeito sedativo significativo. A maprotilina exibe uma afinidade moderadamente alta com NET e pode causar efeitos adversos semelhantes aos do ATCs e, às vezes, crises convulsivas. A bupropiona está associada ocasionalmente a agitação, insônia e anorexia.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os efeitos colaterais mais comuns dos IMAOs que levam à interrupção desses fármacos consistem em hipotensão ortostática e ganho de peso. Além disso, os IMAOs não seletivos irreversíveis estão associados às maiores taxas de efeitos sexuais entre todos os antidepressivos. A anorgasmia é bastante comum com o uso de doses terapêuticas de alguns IMAOs. As propriedades semelhantes às anfetaminas de alguns IMAOs contribuem para ativação, insônia e inquietação observadas em alguns pacientes. A fenelzina tende a ser mais sedativa do que a selegilina ou a tranilcipromina. Doses mais altas de IMAOs estão algumas vezes associadas a confusão. Tendo em vista a sua capacidade de bloquear o metabolismo da tiramina e de aminas semelhantes ingeridas, os IMAOs podem causar interações perigosas com certos alimentos e fármacos serotoninérgicos (ver "Interações"). Por fim, os IMAOs têm sido associados a uma síndrome de interrupção súbita, manifestada por apresentação semelhante a delírio, com psicose, excitação e confusão.

Superdosagem

As tentativas de suicídio constituem uma consequência comum e lamentável da depressão maior. O risco de suicídio em pacientes previamente hospitalizados com TDM pode alcançar 15%. A superdosagem constitui o método mais comum empregado nas tentativas de suicídio, e os antidepressivos, em particular os ATCs, com frequência estão envolvidos. A superdosagem pode induzir arritmias letais, inclusive taquicardia ventricular e fibrilação. Além disso, alterações da pressão arterial e efeitos anticolinérgicos, como alteração do estado mental e crises convulsivas, são algumas vezes observados nas superdosagens de ATC. Uma dose de 1.500 mg de imipramina ou de amitriptilina (menos de 7 dias de suprimento de doses antidepressivas) é letal o suficiente em muitos pacientes. Crianças de até 2 anos que tomam 100 mg provavelmente irão apresentar evidências de toxicidade. Em geral, o tratamento consiste em monitoração cardíaca, suporte das vias respiratórias e lavagem gástrica. Com frequência, administra-se bicarbonato de sódio para desacoplar o ATC dos canais de sódio cardíacos.

Uma superdosagem de IMAO pode produzir uma variedade de efeitos, inclusive instabilidade autônoma, sintomas hiperadrenérgicos, sintomas psicóticos, confusão, delírio, febre e convulsões. O tratamento das superdosagens de IMAO costuma envolver monitoração cardíaca, suporte dos sinais vitais e lavagem.

Quando comparados com os ATCs e IMAOs, os outros antidepressivos geralmente são mais seguros quanto à superdosagem. Os casos fatais com superdosagem de ISRSs são extremamente incomuns. De forma semelhante, os IRSNs tendem a ser muito mais seguros do que os ATCs. Entretanto, a venlafaxina tem sido associada a alguma cardiotoxicidade na superdosagem e parece ser menos segura do que os ISRSs. A bupropiona está associada a convulsões em superdosagem, e a mirtazapina, a sedação, desorientação e taquicardia. Com os agentes mais recentes, as superdosagens fatais frequentemente envolvem a combinação do antidepressivo com outros fármacos, inclusive com álcool. O tratamento da superdosagem com os antidepressivos mais recentes consiste em esvaziamento do conteúdo gástrico e suporte dos sinais vitais como intervenção inicial.

Interações medicamentosas

Os antidepressivos são comumente prescritos com outros agentes psicotrópicos e não psicotrópicos. Existe o potencial de interações medicamentosas com todos os antidepressivos, porém as mais graves envolvem os IMAOs e, em menor grau, os ATCs.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

As interações mais comuns com os ISRSs são farmacocinéticas. Por exemplo, a paroxetina e a fluoxetina são potentes inibidores da CYP2D6 (Tabela 30-4). Por conseguinte, a sua administração com substratos de 2D6, como os ATCs, pode resultar em elevações pronunciadas e, algumas vezes, imprevisíveis da concentração dos antidepressivos tricíclicos. O resultado pode consistir em toxicidade do ATC. De forma semelhante, a fluvoxamina, um inibidor da CYP3A4, pode causar elevação dos níveis de substrato dessa enzima administrados concomitantemente, como diltiazem, e induzir bradicardia ou hipotensão. Outros ISRSs, como o citalopram e o escitalopram, são relativamente desprovidos de interações farmacocinéticas. As interações mais graves dos ISRSs consistem em interações farmacodinâmicas com os IMAOs, produzindo uma síndrome serotoninérgica (ver adiante).

B. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos

Os IRSNs têm relativamente menos interações com a CYP450 do que os ISRSs. A venlafaxina é um substrato, mas não um inibidor da CYP2D6 ou de outras isoenzimas, enquanto a desvenlafaxina é um substrato menor da CY3A4. A duloxetina é um inibidor moderado da CYP2D6 e, portanto, pode elevar os ATCs e os níveis de outros substratos da CYP2D6. A exemplo de todos os antidepressivos serotoninérgicos, os IRSNs estão contraindicados em associação com IMAOs.

Podem ocorrer elevações dos níveis de ATC quando esses fármacos são associados a inibidores da CYP2D6 ou devido a fatores constitucionais. Nos EUA, cerca de 7% da população

TABELA 30-4 Algumas interações antidepressivos-CYP450

Enzima	Substratos	Inibidores	Indutores
1A2	Antidepressivos tricíclicos de aminas terciárias (ATCs), duloxetina, teofilina, fenacetina, ATCs (desmetilação), clozapina, diazepam, cafeína	Fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, ramelteona	Tabaco, omeprazol
2C19	ATCs, citalopram (parcialmente), varfarina, tolbutamida, fenitoína, diazepam	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, imipramina, cetoconazol, omeprazol	Rifampicina
2D6	ATCs, benzatropina,perfenazina, clozapina, haloperidol, codeína/oxicodona, risperidona, antiarrítmicos da classe I, β-bloqueadores, trazodona, paroxetina, maprotilina, amoxapina, duloxatina, mirtazapina (parcialmente), venlafaxina, bupropiona	Fluoxetina, paroxetina, duloxetina, hidroxibupropiona, metadona, cimetidina, haloperidol, quinidina, ritonavir	Fenobarbital, rifampicina
3A4	Citalopram, escitalopram, ATCs, glicocorticoides, androgênios/estrogênios, carbamazepina, eritromicina, bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, inibidores da protease, sildenafila, alprazolam, triazolam, vincristina/vimblastina, tamoxifeno, zolpidem	Fluvoxamina, nefazodona, sertralina, fluoxetina, cimetidina, fluconazol, eritromicina, inibidores da protease, cetoconazol, verapamil	Barbitúricos, glicocorticoides, rifampicina, modafinila, carbamazepina

branca exibem um polimorfismo de CYP2D6 associado a um metabolismo lento dos ATCs e de outros substratos de 2D6. A associação de um inibidor conhecido da CYP2D6 com um ATC em um paciente que é metabolizador lento pode resultar em efeitos aditivos. Essa interação foi implicada, ainda que raramente, em casos de toxicidade dos ATCs. Também é possível que ocorram efeitos aditivos dos ATCs, como efeitos anticolinérgicos ou anti-histamínicos, quando associados a outros agentes que compartilham essas propriedades, como benzatropina ou difenidramina. De forma semelhante, os fármacos anti-hipertensivos podem exacerbar a hipotensão ortostática induzida pelos ATCs.

C. Antagonistas dos receptores 5-HT_2

A nefazodona é um inibidor da isoenzima CYP3A4, de modo que ela tem a capacidade de elevar os níveis e, portanto, de exacerbar os efeitos colaterais de muitos fármacos dependentes de 3A4. Por exemplo, os níveis de triazolam são aumentados pela administração concomitante de nefazodona, razão pela qual se recomenda uma redução de 75% na dose de triazolam. De forma semelhante, a administração de nefazodona com sinvastatina tem sido associada a um aumento de 20 vezes nos níveis plasmáticos de sinvastatina.

A trazodona é um substrato, mas não um potente inibidor da CYP3A4. Em consequência, a associação da trazodona a inibidores potentes da CYP3A4, como a ritonavir ou o cetoconazol, pode resultar em elevações substanciais dos níveis de trazodona.

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

A bupropiona é metabolizada principalmente pela CYP2B6, e seu metabolismo pode ser alterado por fármacos como a ciclofosfamida, que é um substrato da 2B6. O principal metabólito da bupropiona, a hidroxibupropiona, é um inibidor moderado da CYP2D6 e, portanto, pode causar elevação dos níveis de desipramina. Deve-se evitar a administração de bupropiona em pacientes que usam IMAOs.

A mirtazapina é um substrato de várias enzimas CYP450, inclusive 2D6, 3A4 e 1A2. Por conseguinte, os fármacos que inibem essas isoenzimas podem causar elevação dos níveis de mirtazapina. Todavia, a mirtazapina não é um inibidor dessas enzimas. Os efeitos sedativos da mirtazapina podem se acumular com os dos depressores do SNC, como o álcool e os benzodiazepínicos.

A amoxapina e a maprotilina compartilham a maioria das interações medicamentosas observadas no grupo dos ATC. Ambas são substratos da CYP2D6 e devem ser usadas com cautela em associação a inibidores, como a fluoxetina. A amoxapina e a maprotilina também possuem propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas, que podem se somar com fármacos que compartilham um perfil semelhante.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAOs estão associados a duas classes de interações medicamentosas graves. A primeira delas consiste na interação farmacodinâmica dos IMAOs com os agentes serotoninérgicos, incluindo ISRSs, IRSNs e a maioria dos ATCs, juntamente com alguns analgésicos, como a meperidina. Essas associações de IMAO a um agente serotoninérgico pode resultar em uma **síndrome serotoninérgica** potencialmente fatal (ver Capítulo 16). Acredita-se que a síndrome serotoninérgica seja causada pela hiperestimulação dos receptores de 5-HT nos núcleos cinzentos centrais e no bulbo. Os sintomas variam de leves a letais e consistem em uma tríade de efeitos cognitivos (delírio, coma), autônomos (hipertensão, taquicardia, diaforese) e somáticos (mioclonia, hiper-reflexia, tremores). Os antidepressivos serotoninérgicos devem ser interrompidos, em sua maioria, pelo menos 2 semanas antes do início de um IMAO. A fluoxetina, em virtude de sua meia-vida longa, deve ser suspensa 4 a 5 semanas antes do início de um IMAO. Por outro lado, é preciso interromper o IMAO pelo menos 2 semanas antes de se iniciar a administração de um agente serotoninérgico.

A segunda interação grave ocorre quando um IMAO é associado a tiramina na dieta ou a substratos simpatomiméticos de MAO. O IMAO impede a degradação da tiramina no intestino, resultando em níveis séricos elevados que intensificam os efeitos noradrenérgicos periféricos, incluindo elevação dramática da pressão arterial. Os pacientes que usam IMAO e ingerem grandes quantidades de tiramina na dieta podem apresentar hipertensão maligna e sofrer acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio. Por conseguinte, os pacientes que usam IMAO precisam consumir uma dieta com baixo conteúdo de tiramina e evitar alimentos como queijos envelhecidos, cerveja de máquinas, produtos de soja e salsichas secas, que contêm grandes quantidades de tiramina (ver Capítulo 9). Simpatomiméticos semelhantes também podem causar hipertensão significativa quando associados a IMAOs. Por conseguinte, as preparações para resfriados de venda livre que contêm pseudoefedrina e fenilpropanolamina estão contraindicadas para pacientes usuários de IMAOs.

RESUMO Antidepressivos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)				
• Fluoxetina • Citalopram • Escitalopram • Paroxetina • Sertralina	Bloqueio altamente seletivo do transportador de serotonina (SERT) • pouco efeito sobre o transportador de norepinefrina (NET)	Aumento agudo da atividade sináptica serotoninérgica • alterações mais lentas em várias vias de sinalização e atividade neurotrófica	Depressão maior, transtornos de ansiedade • transtorno de pânico • transtorno obsessivo-compulsivo • transtorno de estresse pós-traumático • sintomas vasomotores perimenopausa • transtorno de alimentação (bulimia)	Meia-vida de 15 a 75 horas • atividade oral • *Toxicidade:* Bem tolerados, porém causam disfunção sexual • risco de síndrome serotoninérgica com IMAOs • *Interações*: Alguma inibição das CYP (fluoxetina, 2D6, 3A4; fluvoxamina, 1A2; paroxetina, 2D6)
• *Fluvoxamina: Semelhante aos anteriores, porém aprovada apenas para o comportamento obsessivo-compulsivo*				
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA (IRSNs)				
• Duloxetina • Venlafaxina	Bloqueio moderadamente seletivo do NET e do SERT	Aumento agudo da atividade simpática serotoninérgica e adrenérgica	Depressão maior, distúrbios com dor crônica • fibromialgia, sintomas perimenopausa	*Toxicidade*: Anticolinérgicos, sedação, hipertensão (venlafaxina) • *Interações*: Alguma inibição da CYP2D6 (duloxetina, desvenlafaxina)
• *Desvenlafaxina: O metabólito desmetil da venlafaxina, cujo metabolismo ocorre pela fase II, em lugar da fase I CYP*				
• *Milnaciprana: Significativamente mais seletiva para o NET do que para o SERT; pouco efeito sobre o DAT*				
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ATCs)				
• Imipramina • Muitos outros	Bloqueio misto e variável do NET e do SERT	Semelhantes aos IRSNs, mais bloqueio significativo do sistema nervoso autônomo e dos receptores de histamina	Depressão maior que não responde a outros fármacos • transtorno de dor crônica • incontinência • transtorno obsessivo-compulsivo (clomipramina)	Meia-vida longa • substratos da CYP • metabólitos ativos • *Toxicidade*: Anticolinérgicos, efeitos α-bloqueadores, sedação, ganho de peso, arritmias e crises convulsivas em superdosagem • *Interações*: Indutores e inibidores da CYP
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT$_2$				
• Nefazodona • Trazodona	Inibição do receptor 5-HT$_{2A}$ • na nefazodona também bloqueia fracamente o SERT	A trazodona forma um metabólito (m-cpp) que bloqueia os receptores 5-HT$_{2A,2C}$	Depressão maior • sedação e hipnose (trazodona)	Meia-vida relativamente curta • metabólitos ativos • *Toxicidades*: Bloqueio modesto dos receptores α e H$_1$ (trazodona) • *Interações*: A nefazodona inibe a CYP3A4
TETRACÍCLICOS, UNICÍCLICOS				
• Bupropiona • Amoxapina • Maprotilina • Mirtazapina	Aumento da atividade da norepinefrina e dopamina (bupropiona) • Inibição do NET > SERT (amoxapina, maprotilina) • liberação aumentada de norepinefrina, 5-HT (mirtazapina)	Liberação pré-sináptica de catecolaminas, porém sem efeito sobre a 5-TH (bupropiona) • a amoxapina e a maprotilina assemelham-se aos ATCs	Depressão maior • abandono do tabagismo (bupropiona) • sedação (mirtazapina) • a amoxapina e a maprotilina são usadas raramente	Metabolismo extenso no fígado • *Toxicidade*: Baixa o limiar convulsivo (amoxapina, bupropiona); sedação e ganho de peso (mirtazapina) • *Interações*: Inibidor da CYP2D6 (bupropiona)
INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAOs)				
• Fenelzina • Tranilcipromina • Selegilina	Bloqueio da MAO-A e da MAO-B (fenelzina, não seletiva) • inibição seletiva e irreversível da MAO-B (selegilina em baixa dose)	A absorção transdérmica da selegilina alcança níveis que inibem a MAO-A	Depressão maior que não responde a outros fármacos	Eliminação muito lenta • *Toxicidade*: Hipotensão, insônia • *Interações*: Crise hipertensiva com tiramina, outros simpatomiméticos indiretos • síndrome serotoninérgica com outros agentes serotoninérgicos, meperidina

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Citalopram
Oral: comprimidos de 10, 20, 40 mg; solução de 10 mg/5mL

Escitalopram
Oral: comprimidos de 5, 10, 20; solução de 5 mg/5 mL

Fluoxetina
Oral: cápsulas de 10, 20, 40 mg; comprimidos de 10, 20 mg; líquido de 20 mg/5 mL
Oral de liberação lenta; cápsulas de 90 mg

Fluvoxamina (indicada apenas para o transtorno obsessivo-compulsivo)
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

Paroxetina
Oral: comprimidos de 10, 20, 30, 40 mg; suspensão de 10 mg/5 mL; comprimidos de liberação controlada de 12,5; 25; 37,5 mg

Sertralina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg; concentrado oral de 20 mg/mL

Vilazodona
Oral: comprimidos de 10, 20, 40 mg

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA

Desvenlafaxina
Oral: cápsulas de 50, 100 mg

Duloxetina
Oral: cápsulas de 20, 30, 50 mg

Milnaciprana (indicada apenas para a fibromialgia)
Oral: comprimidos de 12,5; 25; 50; 100 mg

Venlafaxina
Oral: comprimidos de 25; 37,5; 50; 75; 100 mg; cápsulas de liberação prolongada de 37,5; 75; 150 mg

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT$_2$

Nefazodona
Oral: comprimidos de 50, 100, 150, 200, 250 mg

Trazodona
Oral: comprimidos de 50, 100, 150, 300 mg

TRICÍCLICOS

Amitriptilina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg
Parenteral: 10 mg/mL para injeção IM

Amoxapina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 150 mg

Clomipramina (indicada apenas para o transtorno obsessivo-compulsivo)
Oral: cápsulas de 25, 50, 75 mg

Desipramina
Oral: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg

Doxepina
Oral: cápsulas de 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg; concentrado de 10 mg/mL

Imipramina
Oral: comprimidos de 10, 25, 50 mg (na forma de cloridrato); cápsulas de 75, 100, 125, 150 mg (na forma de pamoato)

Nortriptilina
Oral: cápsulas de 10, 25, 50, 75 mg; solução de 2 mg/mL

Protriptilina
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Trimipramina
Oral: cápsulas de 25, 50, 100 mg

AGENTES TETRACÍCLICOS E UNICÍCLICOS

Amoxapina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 150 mg

Bupropiona
Oral: comprimidos de 75, 100 mg; comprimidos de liberação prolongada de 12 horas de 100, 150, 200 mg; comprimidos de liberação prolongada de 24 horas de 150, 300 mg
Oral: comprimidos de 25, 50, 75 mg

Maprotilina
Oral: comprimidos de 7,5; 15; 30; 45 mg; comprimidos de desintegração oral de 15, 30, 45 mg

Mirtazipina
Oral: comprimidos 7,5; 15; 30; 45 mg; comprimidos de desintegração oral de 15, 30, 45 mg

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Isocarboxazida
Oral: comprimidos de 10 mg

Fenelzina
Oral: comprimidos de 15 mg

Selegilina
Oral: comprimidos, cápsulas de 5 mg; comprimidos de desintegração oral de 1,25

Tranilcipromina
Oral: comprimidos de 10 mg

REFERÊNCIAS

Alessandro S, Kato M: The serotonin transporter gene and effectiveness of SSRIs. Expert Rev Neurother 2008;8(1):111.

Bab I, Yirmiya R: Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2010;8:185.

Barrera AZ, Torres LD, Munoz RF: Prevention of depression: The state of the science at the beginning of the 21st century. Int Rev Psychiatry 2007; 19(6):655.

Bellingham GA, Peng PW: Duloxetine: A review of its pharmacology and use in chronic pain management. Reg Anesth Pain Med 2010;35:294.

Belmaker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:55.

Bockting CL et al.: Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. Psychother Psychosom 2008;77(1):17.

Bonisch H, Bruss M: The norepinephrine transporter in physiology and disease. Handb Exp Pharmacol 2006;175:485.

Castren E, Voikar V, Rantamaki T: Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol 2007;7(1):18.

Chappell AS et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain Pract 2011;11:33.

Cipriani A et al.: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004185.

Cipriani A et al.: Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: An evidence-based approach to inform clinical practice. Can J Psychiatry 2007;52(9):553.

de Beaurepaire R: Questions raised by the cytokine hypothesis of depression. Brain Behav Immun 2002;16(5):610.

Delgado PL: How antidepressants help depression: Mechanisms of action and clinical response. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 4):25.

Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL: Escitalopram: A review of its use in the management of anxiety disorders. CNS Drugs 2006;20(9):763.

Dhillon S, Yang LP, Curran MP: Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs 2008;68(5):653.

Duman RS: Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. Neuromolecular Med 2004;5(1):11.

Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006;59(12):1116.

Dvir Y, Smallwood P: Serotonin syndrome: A complex but easily avoidable condition. Gen Hosp Psychiatry 2008;30(3):284.

Fontenelle LF et al.: An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. Expert Opin Pharmacother 2007;8(5):563.

Geisser ME et al.: A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of milnacipran monotherapy in thetreatment of fibromyalgia. Pain Pract 2011;11:120.

Gether U et al.: Neurotransmitter transporters: Molecular function of important drug targets. Trends Pharmacol Sci 2006;27(7):375.

Gillespie CF, Nemeroff CB: Hypercortisolemia and depression. Psychosom Med 2005;67(Suppl 1):S26.

Gillman PK: A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biol Psychiatry 2006;59(11):1046.

Gillman PK: Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol 2007;151(6):737.

Giner L et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: An update. Int J Adolesc Med Health 2005;17(3):211.

Gutman DA, Owens MJ: Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. Essent Psychopharmacol 2006;7(1):35.

Heninger GR, Delgado PL, Charney DS: The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry 1996;29(1):2.

Hirschfeld RM: Antidepressants in long-term therapy: A review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;403:35.

Hirschfeld RM: History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 6):4.

Holma KM et al.: Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. J Clin Psychiatry 2008;69(2):196.

Jann MW, Slade JH: Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. Pharmacotherapy 2007;27(11):1571.

Kalia M: Neurobiological basis of depression: An update. Metabolism 2005;54(5 Suppl 1):24.

Katz LY et al.: Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. CMAJ 2008;178(8):1005.

Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB: Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. Pharmacol Ther 2008;117(1):30.

Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM: Stress and depression: Possible links to neuron death in the hippocampus. Bipolar Disord 2002;4(2):117.

Lesch KP, Gutknecht L: Pharmacogenetics of the serotonin transporter. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29(6):1062.

Maletic V et al.: Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. Int J Clin Pract 2007;61(12):2030.

Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001;7(5):541.

McCleane G: Antidepressants as analgesics. CNS Drugs 2008;22(2):139.

McEwen BS: Glucocorticoids, depression, and mood disorders: Structural remodeling in the brain. Metabolism 2005;54(5 Suppl 1):20.

Mendelson WB: A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. J Clin Psychiatry 2005;66(4):469.

Moller HJ: Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006;256(6):329.

Nestler EJ et al.: Neurobiology of depression. Neuron 2002;34(1):13.

Pace TW, Hu F, Miller AH: Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun 2007;21(1):9.

Perugi G, Frare F, Toni C: Diagnosis and treatment of agoraphobia with panic disorder. CNS Drugs 2007;21(9):741.

Sakinofsky I: Treating suicidality in depressive illness. Part 2: Does treatment cure or cause suicidality? Can J Psychiatry 2007;52(6 Suppl 1):85S.

Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C: *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 6th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., 2007.

Shapiro JR et al.: Bulimia nervosa treatment: A systematic review of randomized controlled trials. Int J Eat Disord 20207;40(4):321.

Soomro GM et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001765.

Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF: *American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders.* American Psychiatric Publishing, Inc., 2006.

Stein MB, Stein DJ: Social anxiety disorder. Lancet 2008;371(9618):1115.

Stone EA, Lin Y, Quartermain D: A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. Neurosci Biobehav Rev 2008;32(3):508.

Szegedi A, Schwertfeger N: Mirtazapine: A review of its clinical efficacy and tolerability. Expert Opin Pharmacother 2005;6(4):631.

Tang SW, Helmeste D: Paroxetine. Expert Opin Pharmacother 2008;9(5): 787.

Tuccori M et al.: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: An update. Postgrad Med 2010;122:49.

Warden D et al.: The STAR*D Project results: A comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep 2007;9(6):449.

Wheeler BW et al.: The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: Ecological study. Br Med J 2008;336(7643):542.

Wilson KL et al.: Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Perinatol 2010 Jul 6. [Epub ahead of print]

Yu S, Holsboer F, Almeida OF: Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;108(3-5):300.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A fluoxetina, o protótipo dos ISRS, apresenta diversas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A fluoxetina é um inibidor da CYP450 2D6 e, portanto, pode inibir o metabolismo dos substratos da 2D6, como o propranolol e outros β-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, tramadol, opioides, como a metadona, codeína e oxicodona, antipsicóticos, como o haloperidol e a tioridazina, e muitos outros fármacos. Essa inibição do metabolismo pode resultar em níveis plasmáticos bem mais altos do fármaco administrado concomitantemente, levando a um aumento das reações adversas associadas ao fármaco.

Como potente inibidor do transportador de serotonina, a fluoxetina está associada a diversas interações farmacodinâmicas envolvendo a neurotransmissão serotoninérgica. A combinação de tramadol com fluoxetina tem sido associada, em certas ocasiões, a uma síndrome serotoninérgica, caracterizada por diaforese, instabilidade autônoma, mioclonia, convulsões e coma. A associação da fluoxetina com um IMAO está contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica fatal. Além disso, a meperidina está especificamente contraindicada em associação com IMAO.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 31

Analgésicos opioides e antagonistas

Mark A. Schumacher, Ph.D., M.D., Allan I. Basnaum, Ph.D., e Walter L. Way, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 60 anos de idade com história de doença pulmonar obstrutiva crônica moderada chega ao serviço de emergência com fratura de quadril sofrida em um acidente automobilístico. O paciente queixa-se de dor intensa. Qual é o tratamento imediato mais apropriado para essa dor? Existe a necessidade de qualquer precaução especial?

A morfina, o protótipo dos agonistas opioides, é conhecida, há muito tempo, por sua capacidade de aliviar a dor intensa com notável eficácia. A papoula constitui a fonte do ópio a partir do qual Sertürner, em 1803, isolou a morfina, o alcaloide puro, que recebeu esse nome em homenagem a Morfeu, o deus grego dos sonhos. A morfina continua sendo o padrão a partir do qual todos os fármacos com acentuada ação analgésica são comparados. Esses fármacos, coletivamente conhecidos como analgésicos opioides, incluem não apenas os derivados alcaloides naturais e semissintéticos do ópio, mas também substitutos sintéticos, outros agentes semelhantes aos opioides, cujas ações são bloqueadas pelo antagonista não seletivo naloxona, além de vários peptídeos endógenos, que interagem com os diferentes subtipos de receptores opioides.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Fonte

O ópio, a fonte de morfina, é obtido da papoula, *Papaver somnifernum* e *P. album*. Após a sua incisão, a casca da semente da papoula exsuda uma substância branca, a qual se transforma em uma goma marrom, que é o ópio em sua forma bruta. O ópio contém inúmeros alcaloides, dos quais o principal é a morfina, presente em uma concentração de cerca de 10%. A codeína é sintetizada comercialmente a partir da morfina.

Classificação e química

Os opioides incluem agonistas integrais, agonistas parciais e antagonistas. A morfina é um agonista integral no receptor de opioides **μ** (**mu**), o principal receptor dos opioides analgésicos (Tabela 31-1). Em contrapartida, a codeína atua como agonista parcial (ou "fraco") nos receptores μ. Outros subtipos de receptores de opioides incluem os receptores **δ** (**delta**) e **κ** (**capa**). A simples substituição de um grupo alil no nitrogênio do *agonista* integral, a morfina, com a adição de um único grupo hidroxila resulta em naloxona, um forte *antagonista* dos receptores μ. As estruturas de alguns desses compostos são apresentadas posteriormente, neste capítulo. Alguns opioides, como a nalbufina, têm a capacidade de produzir um efeito agonista (ou agonista parcial) sobre um subtipo de receptor opioide, enquanto exercem um efeito antagonista em outro receptor. As propriedades de ativação dos receptores e as afinidades dos analgésicos opioides podem ser manipuladas por química farmacêutica; além disso, certos analgésicos opioides são modificados no fígado, resultando em compostos com maior ação analgésica. Quimicamente, os opioides derivados do ópio derivam do fenantreno e incluem quatro ou mais anéis fundidos, enquanto a maioria dos opioides sintéticos consiste em moléculas simples.

Peptídeos opioides endógenos

Os alcaloides opioides (p. ex., morfina) produzem analgesia por meio de suas ações em receptores no sistema nervoso central (SNC), que respondem a certos peptídeos endógenos com propriedades farmacológicas semelhantes às dos opioides. O termo geral atualmente empregado para referir-se a essas substâncias endógenas é **peptídeos opioides endógenos.**

* Falecido.

TABELA 31-1 Subtipos de receptores de opioides, suas funções e afinidades com peptídeos endógenos

Subtipo de receptor	Funções	Afinidade com peptídeos opioides endógenos
μ (mu)	Analgesia supraespinal e espinal; sedação; inibição da respiração; redução do trânsito gastrintestinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas
δ (delta)	Analgesia supraespinal e espinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores	Encefalinas > endorfinas e dinorfinas
κ (capa)	Analgesia supraespinal e espinal; efeitos psicotomiméticos; redução do trânsito gastrintestinal	Dinorfinas > > endorfinas e encefalinas

Foram descritas detalhadamente três famílias de peptídeos opioides endógenos: as **endorfinas**, os pentapeptídeos **encefalinas**, a metionina-encefalina (**met-encefalina**) e a leucina-encefalina (**leu-encefalina**) e as **dinorfinas**. As três famílias de receptores de opioides apresentam afinidades superpostas com peptídeos endógenos (Tabela 31-1).

Os peptídeos opioides endógenos derivam de três proteínas precursoras: a pré-promelanocortina (POMC), a pré-proencefalina (proencefalina A) e a pré-prodinorfina (proencefalina B). A POMC contém a sequência da met-encefalina, β-endorfina e vários peptídeos não opioides, inclusive o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), a β-lipotropina e o hormônio melanócito estimulante. A pré-proencefalina contém seis cópias de met-encefalina e uma cópia de leu-encefalina. A leu e a met-encefalina exibem uma afinidade ligeiramente maior com o receptor opioide δ (delta) do que com o receptor opioide μ (Tabela 31-1). A pré-prodinorfina produz vários peptídeos opioides ativos, que contêm a sequência da leu-encefalina. Esses peptídeos incluem a **dinorfina A**, a **dinorfina B** e as **neoendorfinas** α e β. Os peptídeos endógenos, a **endomorfina 1** e a **endomorfina 2**, possuem muitas das propriedades dos peptídeos opioides, notavelmente analgesia e alta afinidade de ligação ao receptor μ. As endorfinas 1 e 2 ativam seletivamente os receptores μ opioides centrais e periféricos, porém muitas características permanecem desconhecidas, inclusive a identidade de seu gene pré-proendorfina. Tanto as moléculas precursoras de opioide endógenos quanto de endomorfinas são encontradas em locais do SNC implicados na modulação da dor. As evidências sugerem que podem ser liberadas durante condições de estresse, como dor e antecipação da dor, diminuindo a sensação de estímulos nocivos. A capacidade da acupuntura de liberar peptídeos opioides endógenos encontra-se em fase de investigação.

Em contraste com o papel analgésico da leu e mer-encefalina, a ação analgésica da dinorfina A — por sua ligação aos receptores opioides κ (capa) — permanece controvertida. A dinorfina A também é encontrada no corno dorsal da medula espinal, onde pode desempenhar um papel crítico na *sensibilização* da neurotransmissão nociceptiva. Podem ser encontrados níveis elevados de dinorfina no corno dorsal após lesão tecidual e inflamação. Supõe-se que esses níveis elevados de dinorfina aumentam a dor e induzem a um estado de hiperalgesia de longa duração. A ação pronociceptiva da dinorfina na medula espinal parece independente do sistema de receptores opioides, porém dependente da ativação do receptor de bradicinina. Além disso, a dinorfina A pode ligar-se ao complexo do receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), um local de ação que constitui o foco de intenso desenvolvimento terapêutico, e ativá-lo.

Recentemente, foi descoberto um novo sistema de receptor-ligante homólogo aos peptídeos opioides. O principal receptor desse sistema é o **subtipo 1 da orfanina semelhante ao receptor opioide** (**ORL1**, *orfhanin opioid-receptor-like subtype 1*), acoplado à proteína G. Seu ligante endógeno foi denominado *nociceptina* por um grupo de pesquisadores e **orfanina FQ** por outro grupo. Esse sistema de ligante-receptor é atualmente conhecido como sistema *N/OFQ*. A nociceptina assemelha-se, em sua estrutura, à dinorfina, exceto pela ausência de uma tirosina N-terminal; atua apenas no receptor ORL1, atualmente conhecido como **NOP**. O sistema N/OFQ é amplamente expresso no SNC e na periferia, refletindo a sua biologia e farmacologia igualmente diversas. Como resultado de experimentos que usaram ligantes altamente seletivos do receptor NOP, o sistema N/OFQ foi implicado tanto na atividade pró e antinociceptiva quanto na modulação dos processos de gratificação de drogas, aprendizagem, humor, ansiedade e tosse, bem como do parkinsonismo.

Farmacocinética

Algumas das propriedades dos opioides clinicamente importantes estão resumidas na Tabela 31-2.

A. Absorção

Os analgésicos opioides são, em sua maioria, bem absorvidos quando administrados por via subcutânea, intramuscular e oral. Entretanto, devido ao efeito de primeira passagem, pode haver necessidade de a dose oral do opioide (p. ex., morfina) ser muito mais alta do que a dose parenteral para a produção de um efeito terapêutico. Existe uma considerável variabilidade de paciente para paciente no metabolismo de primeira passagem dos opioides, tornando difícil a previsão da dose oral efetiva. Certos analgésicos, como a codeína e a oxicodona, são efetivos por via oral, em virtude de seu reduzido metabolismo de primeira passagem. A insuflação nasal de certos opioides pode resultar na rápida obtenção de níveis sanguíneos terapêuticos ao evitar o metabolismo de primeira passagem. Outras vias de administração dos opioides incluem a mucosa oral com o uso de pastilhas (*lozenges**) e a aplicação de adesivos transdérmicos. Estes últimos possibilitam a liberação de analgésicos potentes durante vários dias. Recentemente, foi introduzido um sistema transdérmico iontoforético, possibilitando a administração de fentanila sem agulha para analgesia controlada pelo paciente.

B. Distribuição

A captação de opioides por diversos órgãos e tecidos constitui uma função de fatores tanto fisiológicos quanto químicos. Embora todos os opioides se liguem a proteínas plasmáticas

* N. de R.T. *Lozenges* são pequenos tabletes flavorizados feitos de açúcar ou xarope e, frequentemente, com medicamentos. Optou-se pelo termo plastilhas que é o que mais se aproxima de *lozenges*.

TABELA 31-2 Analgésicos opioides comuns

Nome genérico	Efeitos nos receptores[1]			Dose aproximadamente equivalente (mg)	Razão de potência oral: parenteral	Duração da analgesia (horas)	Eficácia máxima
	μ	δ	κ				
Morfina[2]	+++		+	10	Baixa	4-5	Alta
Hidromorfona	+++			1,5	Baixa	4-5	Alta
Oximorfona	+++			1,5	Baixa	3-4	Alta
Metadona	+++			10	Alta	4-6	Alta
Meperidina	+++			60-100	Média	2-4	Alta
Fentanila	+++			0,1	Baixa	1-1,5	Alta
Sufentanila	+++	+	+	0,02	Apenas parenteral	1-1,5	Alta
Alfentanila	+++			Titulada	Apenas parenteral	0,25-0,75	Alta
Remifentanila	+++			Titulada[3]	Apenas parenteral	0,05[4]	Alta
Levorfanol	+++			2-3	Alta	4-5	Alta
Codeína	±			30-60	Alta	3-4	Baixa
Hidrocodona[5]	±			5-10	Média	4-6	Moderada
Oxicodona [2,6]	++			4,5	Média	3-4	Moderada a alta
Pentazocina	±		+	30-50	Média	3-4	Moderada
Nalbufina	––		++	10	Apenas parenteral	3-6	Alta
Buprenorfina	±	––	––	0,3	Baixa	4-8	Alta
Butorfanol	±		+++	2	Apenas parenteral	3-4	Alta

[1] +++, ++, +, agonista forte; ± agonista parcial; ––, antagonista.

[2] Disponível em formas de liberação prolongada, morfina: oxicodona.

[3] Administrada na forma de infusão 0,025-0,2 mcg/kg/min.

[4] A duração depende de uma meia-vida de 3-4 minutos sensível ao contexto.

[5] Disponível em comprimidos contendo paracetamol.

[6] Disponível em comprimidos contendo paracetamol ou ácido acetilsalicílico.

com atividade variável, os fármacos abandonam rapidamente o compartimento sanguíneo e localizam-se em concentrações mais altas em tecidos ricamente perfundidos, como o cérebro, os pulmões, o fígado, os rins e o baço. As concentrações dos fármacos no músculo esquelético podem ser bem menores; todavia, esse tecido atua como principal reservatório em virtude de seu maior volume. Embora o fluxo sanguíneo para o tecido adiposo seja bem menor do que aquele para os tecidos ricamente perfundidos, o acúmulo desses fármacos pode ser muito importante, em particular a administração frequente de grandes doses ou a infusão contínua de opioides altamente lipofílicos, lentamente metabolizados, como a fentanila.

C. Metabolismo

Os opioides são convertidos, em grande parte, em metabólitos polares (principalmente glicuronídeos), então facilmente excretados pelos rins. Por exemplo, a morfina, que contém grupos hidroxila livres, é primariamente conjugada a morfina-3-glicuronídeo (M3G), um composto com propriedades neuroexcitatórias. Os efeitos neuroexcitatórios da M3G não parecem mediados pelos receptores μ, mas pelo sistema GABA/glicinérgico. Em contraste, cerca de 10% da morfina são metabolizados a morfina-glicuronídeo (M6G), um metabólito ativo com potência analgésica quatro a seis vezes maior do que a do composto original. Entretanto, esses metabólitos relativamente polares têm capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica e, provavelmente, não contribuem de modo significativo para os efeitos habituais da morfina para o SNC quando administrada agudamente. Todavia, o acúmulo desses metabólitos pode produzir efeitos adversos inesperados em pacientes com insuficiência renal, quando são administradas doses excepcionalmente grandes de morfina ou quando são usadas altas doses por longos períodos de tempo. Isso pode resultar em excitação do SNC (convulsões induzidas pela M3G) ou em ação aumentada e prolongada dos opioides produzida pela M6G. A captação de M3G pelo SNC e, em menor grau, de M6G pode ser intensificada pela coadministração de probenecida ou de fármacos que inibem o transportador P-glicoproteína de fármacos. À semelhança da morfina, a hidromorfona é metabolizada por conjugação, produzindo a hidromorfona-3-glicuronídeo (H3G), que possui propriedades excitatórias no SNC. Entretanto, não se constatou a produção de quantidades significativas de um metabólito 6-glicuronídeo pela hidromorfona.

Os efeitos desses metabólitos ativos devem ser considerados em pacientes com comprometimento renal antes da administração de morfina ou hidromorfona, particularmente quando esses fármacos são administrados em altas doses.

Os ésteres (p. ex., heroína, remifentanila) sofrem hidrólise rápida por esterases teciduais comuns. A heroína (diacetilmorfina) é hidrolisada à monoacetilmorfina e, por fim, a morfina, então conjugada com ácido glicurônico.

O metabolismo oxidativo hepático constitui a principal via de degradação dos opioides fenilpiperidínicos (meperidina, fentanila, alfentanila, sulfentanila), restando apenas pequenas

quantidades do composto original inalterado para excreção. Entretanto, pode ocorrer acúmulo de um metabólito desmetilado da meperidina, anorperidina, em pacientes com diminuição da função renal e naqueles que recebem múltiplas doses elevadas do fármaco. A normepiridina em altas concentrações pode causar crises convulsivas. Não foi relatada a existência de nenhum metabólito ativo da fentanila. A isozima P450 CYP3A4 metaboliza a fentanila por *N*-desalquilação no fígado. A CYP3A4 também é encontrada na mucosa do intestino delgado e contribui para o metabolismo de primeira passagem da fentanila quando administrada por via oral. A codeína, a oxicodona e a hidrocodona sofrem metabolismo hepático pela isozima P450 CYP2D6, resultando na produção de metabólitos de maior potência. Por exemplo, a codeína é desmetilada à morfina. O polimorfismo genético da CYP2D6 foi documentado e associado à variação observada na resposta analgésica entre pacientes. Todavia, os metabólitos da oxicodona e da hidrocodona podem ter consequências menores; na atualidade, acredita-se que os compostos originais sejam diretamente responsáveis pela maioria das ações analgésicas. Entretanto, a oxicodona e seus metabólitos podem acumular-se em condições de insuficiência renal e foram associados a uma ação e sedação prolongadas. No caso da codeína, a conversão em morfina pode ser de maior importância, visto que a codeína em si tem uma afinidade relativamente baixa com receptores de opioide. Em consequência, os pacientes podem não obter nenhum efeito analgésico significativo ou apresentar uma resposta exagerada baseada em diferenças na conversão metabólita. Por esse motivo, o uso rotineiro da codeína, em particular no grupo etário pediátrico, está sendo reconsiderado.

D. Excreção

Os metabólitos polares, inclusive conjugados de glicuronídeos dos analgésicos opioides, são excretados principalmente na urina. Pequenas quantidades do fármaco inalterado também são encontradas na urina. Além disso, conjugados de glicuronídeo são encontrados na bile, porém a circulação entero-hepática representa apenas uma pequena parte do processo excretor.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os agonistas opioides produzem analgesia por meio de sua ligação a receptores específicos acoplados à proteína G, que se localizam no cérebro e em regiões da medula espinal envolvidas na transmissão e na modulação da dor (Figura 31-1). Alguns efeitos são mediados por receptores opioides presentes nas terminações nervosas sensitivas periféricas.

1. Tipos de receptores — Conforme assinalado, foram identificadas três classes principais de receptores de opioides (μ, δ e κ) em vários locais do sistema nervoso e em outros tecidos (Tabela 31-1). Cada um dos três principais receptores já foi clonado. Todos são membros da família de receptores acoplados à proteína G e apresentam homologias significativas na sequência de aminoácidos. Foi sugerida a existência de múltiplos subtipos de receptores com base em critérios farmacológicos, inclusive μ_1, μ_2, δ_1,δ_2 e κ_1, κ_2 e k_3. Entretanto, foram isolados genes que codificam apenas um subtipo de cada uma das famílias de receptores μ, δ e κ, os quais já foram caracterizados. Uma explicação plausível é a de que os subtipos dos receptores μ surgem a partir de variantes de um gene comum por variantes de função (*splice*) alternadas. Essa ideia foi sustentada pela identificação de variantes de receptores por *splice* em camundongos e seres humanos. Tendo em vista que um opioide pode atuar com diferentes potências como agonista, agonista parcial ou antagonista em mais de uma classe ou subtipo de receptores, não surpreende que esses agentes exerçam diversos efeitos farmacológicos.

2. Ações celulares — Em nível molecular, os receptores de opioides formam uma família de proteínas que fisicamente se acoplam às proteínas G e, através dessa interação, afetam a regulação de canais iônicos, modulam o processamento intracelular do Ca^{2+} e alteram a fosforilação das proteínas (ver Capítulo 2). Os opioides exercem duas ações diretas bem estabelecidas acopladas à proteína G nos neurônios: (1) fecham os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem nas terminações nervosas pré-sinápticas e, portanto, reduzem a liberação de transmissores, e (2) hiperpolarizam e, assim, inibem os neurônios pós-sinápticos por meio da abertura de canais K^+. A Figura 31-1 ilustra esquematicamente esses efeitos. A ação pré-sináptica — depressão da liberação de transmissores — foi demonstrada para a liberação de um grande número de neurotransmissores, inclusive o glutamato, o principal aminoácido excitatório liberado das terminações nervosas nociceptivas, bem como a acetilcolina, norepinefrina (noradrenalina), serotonina e substância P.

3. Relação entre os efeitos fisiológicos e o tipo de receptor — Os analgésicos opioides atualmente disponíveis atuam, em sua maioria, sobretudo nos receptores de opioides μ (Tabela 31-2). Tanto a analgesia quanto as propriedades euforizantes, depressoras respiratórias e de dependência física da morfina resultam principalmente de suas ações nos receptores μ. Com efeito, o receptor μ foi originalmente definido ao utilizar as potências relativas de uma série de alcaloides opioides para analgesia clínica. Todavia, os efeitos analgésicos dos opioides são complexos e incluem uma interação com os receptores δ e κ. Essa interação é sustentada pelo estudo de nocautes genéticos dos genes μ, δ e κ em camundongos. Os agonistas dos receptores δ conservam suas propriedades analgésicas em camundongos com nocaute do receptor δ. O desenvolvimento de agonistas seletivos dos receptores μ poderia ser clinicamente útil, se o perfil de seus efeitos colaterais (depressão respiratória, risco de dependência) fosse mais favorável do que aquele observado com os agonistas atuais dos receptores μ, como a morfina. Apesar de a morfina atuar efetivamente em sítios dos receptores κ e δ, não se sabe ao certo até que ponto isso contribui para a ação analgésica do fármaco. Os peptídeos opioides endógenos diferem da maioria dos alcaloides na sua afinidade pelos receptores δ e κ (Tabela 31-1).

Em um esforço de desenvolver analgésicos opioides com incidência reduzida de depressão respiratória ou propensão à adicção e dependência, foram desenvolvidos compostos que demonstram preferência pelos receptores opioides κ. O butorfanol e a nalbufina demonstraram algum sucesso clínico como analgésicos; todavia, podem causar reações disfóricas e apresentam potência limitada. É interessante assinalar que o butarfanol também demonstrou uma analgesia significativamente melhor nas mulheres do que nos homens. Com efeito, foi amplamente relatada a ocorrência de diferenças baseadas no sexo na analgesia mediada pela ativação dos receptores μ e δ.

4. Distribuição dos receptores e mecanismos neurais da analgesia — Os sítios de ligação dos receptores de opioides foram localizados por técnicas autorradiográficas, usando radioligantes

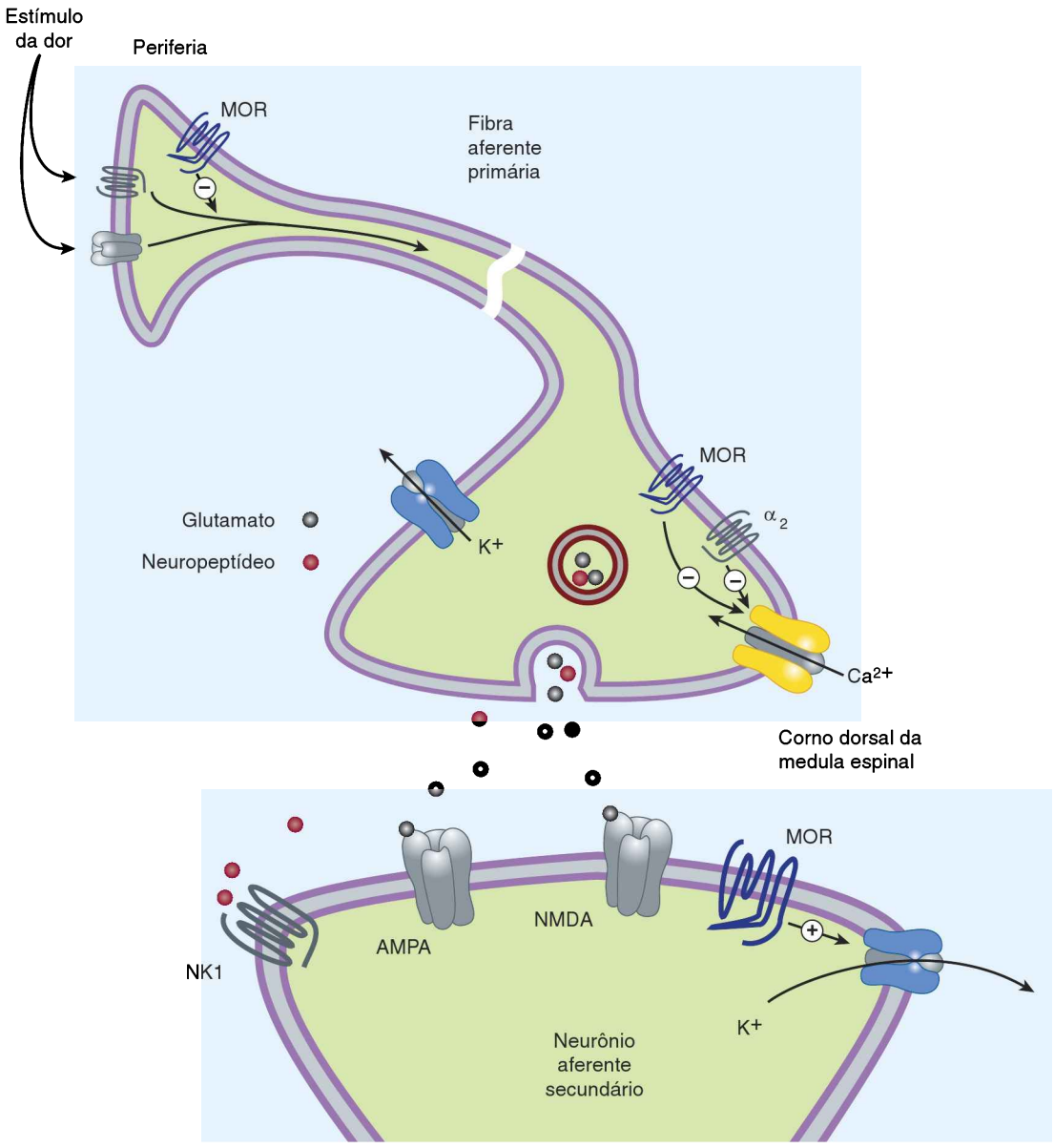


FIGURA 31-1 Mecanismos potenciais dos fármacos analgésicos nos receptores. O neurônio aferente primário (cujo corpo celular não está ilustrado) origina-se na periferia e transmite sinais de dor ao corno dorsal da medula espinal, onde faz sinapse, através do glutamato e transmissores neuropeptídicos, com o neurônio secundário. Os estímulos dolorosos podem ser atenuados na periferia (em condições inflamatórias) por opioides que atuam nos receptores μ (MOR), ou podem ser bloqueados no axônio aferente por anestésicos locais (não indicados). Os potenciais de ação que alcançam o corno dorsal são atenuados na terminação pré-sináptica por opioides e por bloqueadores do cálcio (ziconotida), α_2-agonistas e, possivelmente, fármacos que aumentam as concentrações sinápticas de norepinefrina através do bloqueio da recaptação (tapentadol). Os opioides também inibem o neurônio pós-sináptico, assim como certos antagonistas neuropeptídicos que atuam na taquicinina (NK1) e em outros receptores neuropeptídeos.

de alta afinidade e anticorpos dirigidos contra sequências peptídicas singulares em cada subtipo de receptor. Todos os três receptores principais são encontrados em altas concentrações no corno dorsal da medula espinal. Existem receptores tanto em neurônios de transmissão da dor na medula espinal quanto nos aferentes primários que transmitem a mensagem da dor para eles (Figura 31-2, locais A e B). Embora inibam diretamente os neurônios de transmissão de dor no corno dorsal, os agonistas opioides também inibem a liberação de transmissores excitatórios dos aferentes primários. Dentro das terminações pré-sinápticas, há evidências de que a heterodimerização dos receptores de opioides μ e δ contribui para a eficácia μ-agonista (p. ex., inibição da atividade dos canais de cálcio pré-sinápticos regulados por pré-voltagem). Estudo recente utilizando um camundongo transgênico que expressa uma proteína de fusão, a proteína fluorescente verde intensificada pelo receptor δ (eGFP), demonstrou a existência de pouca superposição dos receptores μ e δ nos neurônios ganglionares da raiz dorsal. É importante assinalar que o receptor μ está associado a TRPV1 e nociceptores que expressam peptídeos (substância P), enquanto a expressão dos receptores δ predomina na população não peptidérgica de nociceptores, incluindo muitos aferentes primários com axônios mielinizados. Isso é compatível com a ação de ligantes intratecais seletivos em relação a receptores μ e δ, que bloqueiam o processamento da

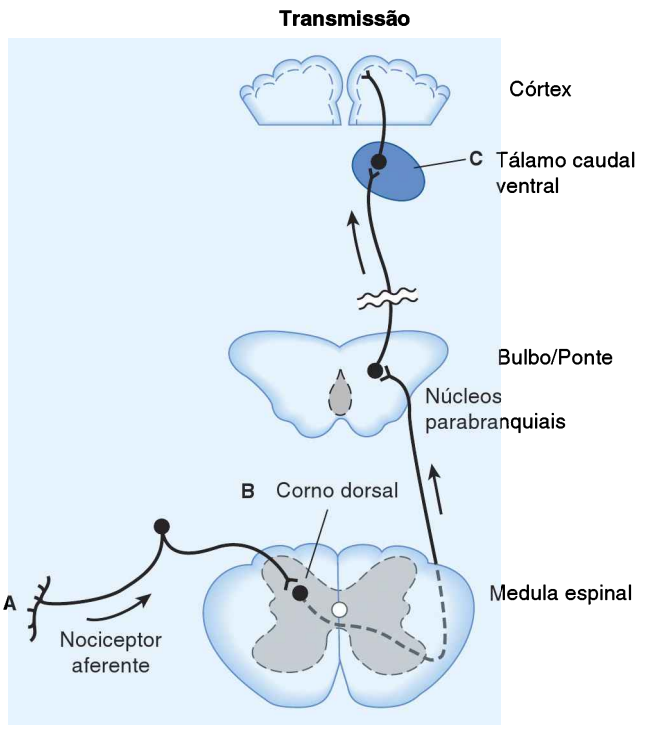


FIGURA 31-2 Supostos locais de ação dos analgésicos opioides. São mostrados os locais de ação sobre a via aferente de transmissão da dor, da periferia para os centros superiores. **A**: Ação direta dos opioides sobre tecidos periféricos inflamados ou isolados (ver Figura 31-1, para mais detalhes). **B**: Ocorre também inibição na medula espinal (ver também Figura 31-1). **C**: Possíveis locais de ação no tálamo.

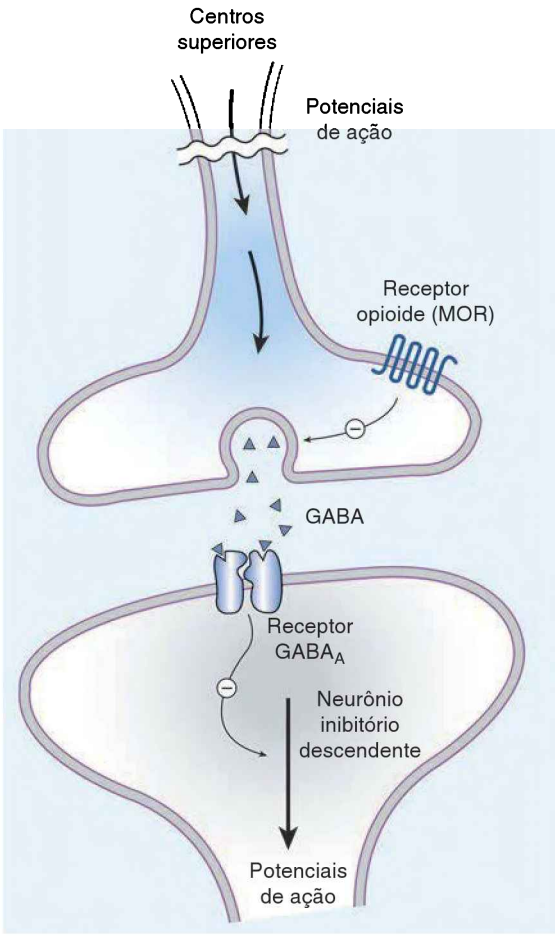


FIGURA 31-3 Circuito local do tronco encefálico subjacente ao efeito modulador da analgesia mediada por receptores opioides μ (MOR) sobre as vias descendentes. O neurônio inibitório da dor é indiretamente ativado por opioides (exógenos ou endógenos), que inibem um interneurônio inibitório (GABAérgico). Isso resulta em *aumento* da inibição do processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinal (ver Figura 31-4).

dor pelo calor *versus* mecânica, respectivamente. Ainda não foi estabelecido até que ponto a expressão diferencial dos receptores μ e δ dos gânglios da raiz dorsal constitui uma característica dos neurônios em todo o SNC.

Por conseguinte, os opioides exercem um poderoso efeito analgésico diretamente na medula espinal. Essa *ação espinal* foi explorada clinicamente por meio da aplicação direta de agonistas opioides à medula espinal, obtendo-se um efeito analgésico regional e reduzindo-se, ao mesmo tempo, a depressão respiratória, as náuseas, os vômitos e a sedação indesejáveis que podem ocorrer em consequência das *ações supraespinais* dos opioides administrados por via sistêmica.

Na maioria das circunstâncias, os opioides são administrados sistemicamente e, desse modo, atuam ao mesmo tempo em múltiplos locais. Esses locais incluem não apenas as vias ascendentes de transmissão da dor, iniciando nas terminações sensitivas periféricas especializadas que transduzem estímulos dolorosos (Figura 31-2), como também vias descendentes (moduladoras) (Figura 31-3). Nesses locais, bem como em outras regiões, os opioides inibem diretamente os neurônios; contudo, essa ação resulta na *ativação* dos neurônios inibitórios descendentes, que enviam processos para a medula espinal e inibem os neurônios de transmissão da dor. Foi constatado que essa ativação resulta da inibição de neurônios inibitórios em vários locais (Figura 31-4). Em seu conjunto, as interações nesses locais aumentam o efeito analgésico global dos agonistas opioides.

Quando administrados sistemicamente para alívio da dor, fármacos opioides presumivelmente atuam sobre circuitos neuronais normalmente regulados por peptídeos opioides endógenos. Parte da ação de alívio da dor dos opioides exógenos envolve a liberação de peptídeos opioides endógenos. Um agonista opioide exógeno (p. ex., morfina) atua principalmente e de modo direto no receptor μ; essa ação induz a liberação de opioides endógenos, que também atuam nos receptores δ e κ. Por conseguinte, até mesmo um ligante seletivo de receptor pode desencadear uma complexa sequência de eventos, envolvendo múltiplas sinapses, transmissores e tipos de receptores.

Estudos em animais e estudos clínicos em seres humanos demonstraram que os opioides endógenos e exógenos também produzem analgesia mediada por opioides em locais *fora* do SNC. A dor associada à inflamação parece particularmente sensível a essas ações opioides periféricas. Tal hipótese é sustentada pela presença de receptores μ funcionais nas terminações periféricas de neurônios sensitivos. Além disso, a ativação dos receptores μ periféricos resulta em diminuição da atividade dos neurônios sensitivos e liberação de transmissor. A liberação endógena de β-endorfina produzida por células imunes dentro do tecido inflamado ou lesionado representa uma fonte de ativação periférica fisiológica dos receptores μ. A administração

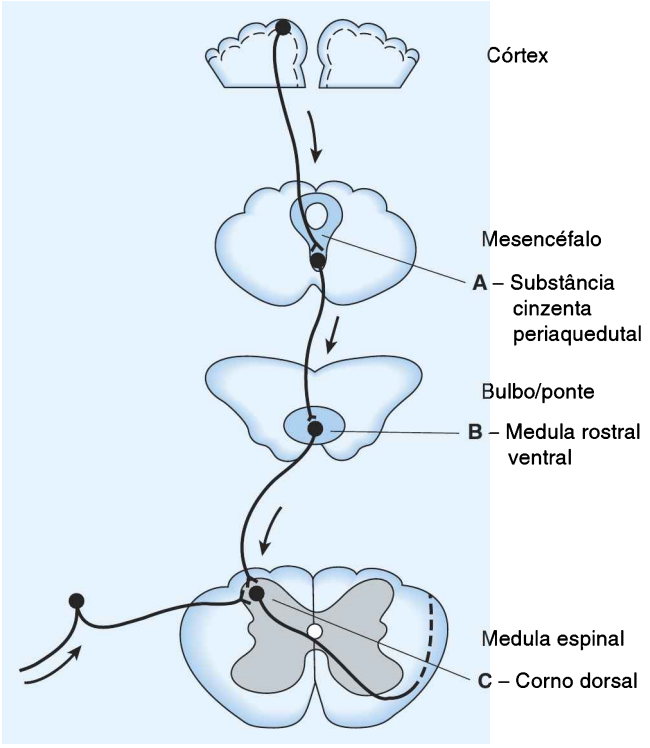


FIGURA 31-4 Ação dos analgésicos opioides sobre a via inibitória descendente. Os locais de ação dos opioides em neurônios moduladores da dor no mesencéfalo e bulbo, incluindo a área cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (**A**), a medula rostral ventral (**B**) e a substância ferruginosa, controlam indiretamente as vias de transmissão da dor, aumentando a inibição descendente para o corno dorsal (**C**).

periférica de opioides, como nos joelhos de pacientes após cirurgia artroscópica do joelho, demonstrou benefício clínico por um período de até 24 horas após a sua administração. Se for possível desenvolvê-los, os opioides seletivos para determinado local periférico poderão ser adjuvantes úteis no tratamento da dor inflamatória (ver Quadro: Canais iônicos e novos alvos analgésicos). Esses compostos poderiam ter o benefício adicional de reduzir os efeitos indesejáveis, como constipação intestinal.

***5. Tolerância e dependência* —** Com a administração frequente e repetida de doses terapêuticas de morfina ou seus substitutos, verifica-se uma perda gradual da eficiência; essa perda de eficiência é denominada tolerância. Para reproduzir a resposta original, é necessária a administração de uma dose mais alta. Juntamente com a tolerância, ocorre desenvolvimento de dependência física. A dependência física é definida por uma **síndrome de abstinência** característica quando o fármaco é interrompido, ou quando se administra um antagonista (ver também Capítulo 32).

O mecanismo de desenvolvimento da tolerância e da dependência física não está bem elucidado, porém a ativação persistente dos receptores μ, como a que ocorre com o tratamento da dor crônica intensa, parece desempenhar um papel primário na sua indução e manutenção. Os conceitos atuais afastaram-se da ideia de a tolerância ser impulsionada por uma simples suprarregulação do sistema de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Embora esteja associado à tolerância, esse processo não é suficiente para explicá-la. Uma segunda hipótese para o desenvolvimento de tolerância e dependência aos opioides baseia-se no conceito de **reciclagem do receptor**. Normalmente, a ativação dos receptores μ por ligantes endógenos resulta em endocitose, seguida de ressensibilização e reciclagem do receptor para a membrana plasmática (ver Capítulo 2). Entretanto, com o uso de camundongos geneticamente modificados, as pesquisas mostram que a *incapacidade* da morfina de induzir à endocitose do receptor opioide μ constitui um importante componente da tolerância e da dependência. Em contrapartida, a metadona, um agonista dos receptores μ usado para o *tratamento* da tolerância e dependência de opioides, induz efetivamente à endocitose dos receptores. Isso sugere que a manutenção da sensibilidade normal dos receptores μ exige uma reativação por endocitose e reciclagem. Outra área de pesquisa sugere que o receptor de opioide δ funciona como um componente independente na manutenção da tolerância. Além disso, o conceito de **desacoplamento do receptor** assumiu uma posição de destaque. De acordo com essa hipótese, a tolerância é decorrente de uma disfunção das interações estruturais entre o receptor μ e as proteínas G, os sistemas de segundos mensageiros e seus canais iônicos-alvo. O desacoplamento e o reacoplamento da função do receptor μ estão provavelmente ligados à reciclagem do receptor. Além disso, foi constatado que o complexo de canais iônicos do receptor NMDA desempenha um papel essencial no desenvolvimento e na manutenção da tolerância, visto que os antagonistas dos receptores NMDA, como a cetamina, podem bloquear o desenvolvimento de tolerância. Embora não se tenha ainda definido claramente um papel na endocitose, o desenvolvimento de novos antagonistas do receptor NMDA ou de outras estratégias para reacoplar os receptores μ a seus canais iônicos-alvo favorece a esperança de se obter um meio clinicamente efetivo para se impedir ou reverter a tolerância aos analgésicos opioides.

Além do desenvolvimento da tolerância, foi observado que a administração persistente de analgésicos opioides *aumenta* a sensação da dor, levando a um estado de hiperalgesia. Esse fenômeno foi observado com vários analgésicos opioides, inclusive morfina, fentanila e remifentanila. A dinorfina espinal e a ativação do receptor de bradicinina surgiram como importantes candidatos na mediação da hiperalgesia induzida por opioides.

B. Efeitos da morfina e seus substitutos sobre sistemas de órgãos

As ações descritas adiante para a morfina, o protótipo dos agonistas opioides, também são observadas com outros agonistas opioides, agonistas parciais e aqueles com efeitos mistos nos receptores. As características dos membros específicos desses grupos são discutidas adiante.

***1. Efeitos sobre o sistema nervoso central* —** Os principais efeitos dos analgésicos opioides com afinidade com os receptores μ são exercidos no SNC; os mais importantes incluem analgesia, euforia, sedação e depressão respiratória. Com uso repetido, observa-se o aparecimento de um elevado grau de tolerância a todos esses efeitos (Tabela 31-3).

***a. Analgesia* —** A dor consiste em componentes sensitivos e afetivos (emocionais). Os analgésicos opioides são singulares em virtude de sua capacidade de reduzir ambos os aspectos da experiência da dor, em particular o afetivo. No entanto, os analgésicos anti-inflamatórios não esteroides não têm nenhum efeito significativo sobre os aspectos emocionais da dor.

***b. Euforia* —** Em geral, os pacientes ou os usuários de drogas intravenosas que recebem morfina intravenosa têm uma

Canais iônicos e novos alvos analgésicos

Até mesmo a dor *aguda* mais intensa (de algumas horas a vários dias de duração) geralmente pode ser bem controlada — com efeitos colaterais significativos, porém toleráveis — usando-se os analgésicos atualmente disponíveis, em particular os opioides. Entretanto, a dor *crônica* (de várias semanas a meses de duração) não é controlada de modo satisfatório com opioides. Hoje, sabe-se que, na dor crônica, os receptores nas terminações nervosas sensitivas na periferia contribuem para o aumento da excitabilidade das terminações nervosas sensitivas (sensibilização periférica). O neurônio sensitivo hiperexcitável bombardeia a medula espinal, resultando em aumento da excitabilidade e alterações sinápticas no corno dorsal (sensibilização central). Essas alterações parecem importantes nos estados de dor inflamatória e neuropática crônica.

No esforço de descobrir fármacos analgésicos mais apropriados ao alívio da dor crônica, está havendo um renovado interesse pela transmissão sináptica na nocicepção e na transdução sensitiva periférica. Os canais iônicos potencialmente importantes, associados a esses processos na periferia, incluem membros da família potencial do receptor transitório, como o **receptor de capsaicina, TRPV1** (ativado por múltiplos estímulos nocivos, como calor, prótons e produtos da inflamação), bem como o TRPA1, ativado por mediadores inflamatórios, e os receptores P2X (que são responsivos às purinas liberadas em consequência de lesão tecidual). Tipos especiais de canais de sódio regulados por voltagem e resistentes à tetrodoxina (**Nav 1,7**; **1,8**; **1,9**) estão singularmente associados a neurônios nociceptivos nos gânglios da raiz dorsal. A **lidocaína** e a **mexiletina**, que são úteis em alguns estados de dor crônica, podem atuar ao bloquearem essa classe de canais. Os polimorfismos genéticos do Nav 1,7 estão associados à ausência ou pré-disposição à dor. Devido à importância de seus locais de ação periféricos, foram introduzidas estratégias terapêuticas para administrar fármacos que bloqueiam a transdução ou transmissão da dor periférica na forma de adesivos transdérmicos e bálsamos. Esses produtos, dirigidos especificamente para os receptores de capsaicina periféricos e para a função dos canais de sódio, estão se tornando disponíveis.

A **ziconotida**, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo N, regulados por voltagem, foi aprovada para analgesia intratecal em pacientes com dor crônica refratária. Trata-se de um peptídeo sintético relacionado com a toxina do caramujo marinho, a ω-conotoxina, que bloqueia seletivamente esses canais de sódio. A **gabapentina** e a **pregabalina**, análogos anticonvulsivantes do GABA (ver Capítulo 24), constituem um tratamento efetivo para a dor neuropática (lesão nervosa) e inflamatória que atua nos canais de cálcio regulados por voltagem contendo a subunidade $\alpha_2\delta_1$. Os receptores de *N*-metil-D-aspartato parecem desempenhar um papel muito importante na sensibilização central em níveis espinais e supraespinais. Embora certos antagonistas do NMDA tenham demonstrado uma atividade analgésica (p. ex., **cetamina**), é difícil encontrar agentes com um perfil de efeitos colaterais ou neurotoxicidade aceitavelmente baixos. Entretanto, a cetamina, em doses muito pequenas, parece melhorar a analgesia e reduzir as necessidades de opioides em condições de tolerância a estes. Com efeito, foi sustentado que a cetamina aplicada topicamente exerce efeitos analgésicos. O GABA e a acetilcolina (por meio dos receptores nicotínicos) parecem controlar a liberação sináptica central de vários transmissores envolvidos na nocicepção. A própria **nicotina** e certos análogos da nicotina produzem analgesia, e o seu uso com tal finalidade no pós-operatório está em fase de investigação. Por fim, os estudos dos canabinoides e vaniloides e seus receptores sugerem que o **Δ9-tetra-hidrocanabinol**, que atua primariamente nos receptores de canabinoides CB_1, pode exercer um efeito sinérgico com analgésicos dos receptores μ e interagir com o receptor de capsaicina TRPV1, produzindo analgesia em certas circunstâncias.

À medida que o nosso conhecimento da transdução da dor periférica e central aumenta, outros alvos terapêuticos e estratégias irão se tornar disponíveis. Juntamente com o nosso atual conhecimento dos analgésicos opioides, uma abordagem "multimodal" do tratamento da dor está emergindo, possibilitando o uso de compostos complementares para a obtenção de uma melhor analgesia com menos efeitos colaterais.

sensação flutuante agradável, com redução da ansiedade e do desconforto. Entretanto, algumas vezes ocorre disforia, um estado desagradável, caracterizado por inquietação e mal-estar.

c. Sedação — A sonolência e o embotamento da atividade mental constituem efeitos comuns dos opioides. Ocorre pouca ou nenhuma amnésia. Os opioides causam sonolência mais frequentemente no indivíduo idoso do que nas pessoas jovens e sadias. Normalmente, o paciente é despertado com facilidade. Entretanto, a associação da morfina com outros depressores centrais, como fármacos sedativos-hipnóticos, pode resultar em sono muito profundo. É mais frequente a sedação acentuada com o uso de compostos estreitamente relacionados com os derivados fenantrênicos e, com menos frequência, com agentes sintéticos, como a meperidina e a fentanila. Em doses-padrão, a morfina (um fenantreno) altera os padrões normais do sono com movimentos oculares rápidos (REM) e não REM. Esse efeito de ruptura é provavelmente característico de todos os opioides. Em contraste com seres humanos, diversas espécies (gatos, cavalos, vacas, porcos) podem apresentar excitação, mais do que sedação, quando são administrados opioides. Esses efeitos paradoxais são, pelo menos em parte, dependentes da dose.

d. Depressão respiratória — Todos os analgésicos opioides podem produzir depressão respiratória significativa ao inibirem os mecanismos respiratórios do tronco encefálico. A P_{CO_2} alveolar pode aumentar, porém o indicador mais confiável dessa depressão consiste em uma resposta deprimida a um teste de estimulação com dióxido de carbono. A depressão respiratória, que está relacionada com a dose, é influenciada significativamente pelo grau de estímulo sensitivo que ocorre no momento. Assim, por exemplo, é possível superar em parte a depressão respiratória induzida por opioides com o uso de vários tipos de estimulação. Quando estímulos fortemente dolorosos que impediram a ação depressora de uma grande dose de opioide são retirados, a depressão respiratória pode tornar-se subitamente

TABELA 31-3 Graus de tolerância que podem se desenvolver para alguns dos efeitos dos opioides

Alto	Moderado	Mínimo ou nenhum
Analgesia	Bradicardia	Miose
Euforia, disforia		Constipação intestinal
Embotamento mental		Convulsões
Sedação		
Depressão respiratória		
Antidiurese		
Náuseas e vômitos		
Supressão da tosse		

pronunciada. Uma diminuição pequena a moderada da função respiratória, medida pela elevação da $Paco_2$, pode ser bem tolerada no paciente sem comprometimento respiratório anterior. Todavia, nos indivíduos com pressão intracraniana elevada, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale*, essa redução da função respiratória pode não ser tolerada. A depressão respiratória induzida pelos opioides continua sendo um dos desafios clínicos mais difíceis no tratamento da dor intensa. Existem pesquisas em andamento para compreender e desenvolver agentes analgésicos e adjuvantes que evitem esse efeito. A pesquisa com vistas à superação desse problema está sendo direcionada para a farmacologia dos receptores μ e para as vias de sinalização da serotonina nos centros de controle respiratório do tronco encefálico.

***e. Supressão da tosse* —** A supressão do reflexo da tosse constitui uma ação bem conhecida dos opioides. A codeína, em particular, tem sido utilizada com proveito em indivíduos acometidos de tosse patológica, bem como em pacientes nos quais é necessário manter a ventilação através de um tubo endotraqueal. Todavia, a supressão da tosse pelos opioides pode propiciar o acúmulo de secreções e, assim, resultar em obstrução das vias respiratórias e atelectasia.

***f. Miose* —** Observa-se a ocorrência de constrição das pupilas com praticamente todos os agonistas opioides. A miose é uma ação farmacológica à qual ocorre pouca ou nenhuma tolerância (Tabela 31-3). Por conseguinte, a sua presença é valiosa no diagnóstico de superdosagem de opioides. Mesmo em adictos de elevada tolerância, observa-se a ocorrência de miose. Essa ação, que pode ser bloqueada por antagonistas dos opioides, é mediada por vias parassimpáticas, as quais, por sua vez, podem ser bloqueadas por atropina.

***g. Rigidez de tronco* —** Foi observada uma intensificação do tônus nos grandes músculos do tronco com diversos opioides. A princípio, acreditou-se que a rigidez de tronco envolvia uma ação desses fármacos na medula espinal; todavia, há evidências de que ela decorre de uma ação em níveis supraespinais. A rigidez de tronco diminui a complacência torácica e, portanto, interfere na ventilação. O efeito torna-se mais aparente quando são administradas com rapidez grandes doses dos opioides altamente lipossolúveis (p. ex., fentanila, sufentanila, alfentanila, remifentanila) por via intravenosa. A rigidez de tronco pode ser superada pela administração de um antagonista opioide que, naturalmente, irá antagonizar também a ação analgésica do opioide. A prevenção da rigidez de tronco com preservação da analgesia requer o uso concomitante de agentes bloqueadores neuromusculares.

***h. Náuseas e vômitos* —** Os analgésicos opioides podem ativar a zona de gatilho quimiorreceptora, produzindo náuseas e vômitos. Além disso, pode haver um componente vestibular nesse efeito, visto que a deambulação parece aumentar a incidência de náuseas e vômitos.

***i. Temperatura* —** A regulação homeostática da temperatura corporal é mediada, em parte, pela ação de peptídeos opioides endógenos no cérebro. Isso foi confirmado por experimentos que demonstram que a administração de agonistas dos receptores de opioides μ, como a morfina, no hipotálamo anterior provoca hipertermia, enquanto a administração de κ-agonistas induz à hipotermia.

2. Efeitos periféricos

***a. Sistema cardiovascular* —** A maioria dos opioides não exerce efeitos diretos significativos sobre o coração, nem efeitos importantes sobre o ritmo cardíaco, à exceção da bradicardia. A meperidina é uma exceção a essa generalização, uma vez que a sua ação antimuscarínica pode resultar em taquicardia. Em geral, a pressão arterial é bem mantida em indivíduos que recebem opioides, a não ser que o sistema cardiovascular esteja estressado, caso em que pode ocorrer hipotensão. Esse efeito hipotensor se deve provavelmente à dilatação arterial e venosa periférica, que tem sido atribuída a diversos mecanismos, inclusive depressão central dos mecanismos estabilizadores vasomotores e liberação de histamina. Não se observa nenhum efeito consistente sobre o débito cardíaco, e o eletrocardiograma não é significativamente afetado. Todavia, é preciso ter cautela em pacientes com diminuição do volume sanguíneo, visto que os mecanismos citados tornam esses pacientes suscetíveis à hipotensão. Os analgésicos opioides afetam em grau mínimo a circulação cerebral, exceto quando a Pco_2 aumenta em consequência de depressão respiratória. A elevação da Pco_2 resulta em vasodilatação cerebral associada a diminuição da resistência vascular cerebral, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e elevação da pressão intracraniana.

***b. Trato gastrintestinal* —** A constipação intestinal já é reconhecida, há muito tempo, como um efeito dos opioides, efeito este que não diminui com o uso contínuo do fármaco, isto é, não ocorre desenvolvimento de tolerância à constipação intestinal induzida pelos opioides (Tabela 31-3). Existem receptores de opioides em alta intensidade no trato gastrintestinal, e os efeitos de constipação intestinal dos opioides são mediados por uma ação sobre o sistema nervoso entérico (ver Capítulo 6), bem como sobre o SNC. No estômago, a motilidade (contração e relaxamento rítmicos) pode diminuir, porém o tônus (contração persistente) pode aumentar — sobretudo na parte central; ocorre diminuição da secreção gástrica de ácido clorídrico. O tônus do intestino delgado em repouso está aumentado com espasmos periódicos; todavia, a amplitude das contrações não propulsivas está acentuadamente diminuída. No intestino grosso, as ondas peristálticas propulsivas são diminuídas, e o tônus, aumentado; isso retarda a passagem do bolo fecal e possibilita maior absorção de água, resultando em constipação. As ações do intestino grosso constituem a base para o uso dos opioides no tratamento da diarreia, e a constipação intestinal representa um importante problema associado ao uso dos opioides no controle da dor intensa do câncer.

c. Trato biliar — Os opioides causam contração do músculo liso biliar, podendo resultar em cólica biliar. O esfíncter de Oddi pode sofrer contração, com consequente refluxo das concentrações biliares e pancreáticas e níveis plasmáticos elevados de amilase e lipase.

d. Renal — A função renal é deprimida pelos opioides. Nos seres humanos, acredita-se que esta ação seja principalmente devido a uma redução do fluxo plasmático renal. Além disso, foi constatado que os opioides μ exercem um efeito antidiurético nos seres humanos. Os mecanismos podem envolver tanto o SNC quanto locais periféricos. Os opioides também intensificam a reabsorção tubular renal de sódio. O papel das alterações na liberação de hormônio antidiurético (ADH) induzida pelos opioides é controvertido. O tônus ureteral e o vesical são aumentados com doses terapêuticas de analgésicos opioides. O aumento do tônus do esfíncter pode precipitar retenção urinária, sobretudo em pacientes no período pós-operatório. Em certas ocasiões, a cólica ureteral provocada por um cálculo renal é agravada pelo aumento do tônus ureteral induzido pelos opioides.

e. Útero — Os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto. O mecanismo dessa ação ainda não está bem esclarecido, porém as ações periféricas e centrais dos opioides podem reduzir o tônus uterino.

f. Neuroendócrino — Os analgésicos opioides estimulam a liberação de ADH, prolactina e somatotropina, porém inibem a liberação de hormônio luteinizante. Esses efeitos sugerem que os peptídeos opioides endógenos, por meio de seus efeitos no hipotálamo, regulam esses sistemas (Tabela 31-1).

g. Prurido — Os analgésicos opioides em doses terapêuticas produzem rubor e calor na pele, acompanhados, algumas vezes, de sudorese e prurido; essas reações podem ser ocasionadas por efeitos no SNC e pela liberação periférica de histamina. O prurido induzido por opioides e, em certas ocasiões, a urticária aparece mais frequentemente quando os analgésicos opioides são administrados por via parenteral. Além disso, quando opioides como a morfina são administrados ao neuroeixo por via espinal ou epidural, a sua utilidade pode ser limitada devido ao intenso prurido que aparece nos lábios e no tronco.

h. Miscelânea — Os opioides modulam o sistema imune por meio de efeitos sobre a proliferação dos linfócitos, sobre a produção de anticorpos e sobre a quimiotaxia. Além disso, os leucócitos migram para os locais de lesão tecidual e liberam peptídeos opioides, os quais, por sua vez, ajudam a aliviar a dor inflamatória. Entretanto, a atividade citolítica das células destruidoras naturais (*natural killer*) e as respostas proliferativas dos linfócitos a mitógenos são habitualmente inibidas pelos opioides. Embora os mecanismos envolvidos sejam complexos, a ativação dos receptores opioides centrais podem mediar um componente significativo das alterações observadas na função imune periférica. Em geral, esses efeitos são mediados pelo sistema nervoso simpático no caso da administração aguda de opioides e pelo sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenal no caso da administração prolongada desses fármacos.

C. Efeitos dos opioides com ações tanto agonistas quanto antagonistas

A buprenorfina é um agonista opioide que exibe alta afinidade de ligação, porém baixa atividade intrínseca no receptor μ. Em virtude de sua taxa lenta de dissociação do receptor μ, trata-se também de uma alternativa atraente da metadona para o tratamento da abstinência de opioides. A buprenorfina atua como *antagonista* nos receptores δ e κ e, por esse motivo, é designada como "agonista-antagonista misto". Embora seja utilizada como analgésico, a buprenorfina pode antagonizar a ação de μ-agonistas mais potentes, como a morfina. A buprenorfina liga-se também ao ORL1, o receptor de orfanina. A possível participação dessa propriedade no antagonismo da função do receptor μ está sendo estudada. A pentazocina e a nalbufina são outros exemplos de analgésicos opioides com propriedades agonistas-antagonistas mistas. Foram relatados efeitos psicotomiméticos, como alucinações, pesadelos e ansiedade, após o uso de fármacos com ações agonistas-antagonistas mistas.

Na atualidade, dispõe-se de uma preparação de associação de cloridrato de buprenorfina/cloridrato de naloxona di-hidratado na forma de comprimidos sublinguais e película sublingual para uso em um plano de tratamento de manutenção que abrange aconselhamento, apoio psicossocial e orientação por médicos qualificados no Drug Addiction Tratment Act. Pode ocorrer uso abusivo de ambas as formulações, como no caso de outros opioides, legais ou ilícitos. As formulações associadas podem causar grave depressão respiratória e morte, particularmente quando extraídas e injetadas por via intravenosa em combinação com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (i.e., sedativos, tranquilizantes ou álcool). É extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC enquanto se utiliza uma associação de buprenorfina-naloxona.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

O tratamento bem-sucedido da dor representa um desafio, que começa com uma cuidadosa busca na avaliação da origem e magnitude da dor. A intensidade da dor experimentada pelo paciente é medida, com mais frequência, por uma escala numérica (NRS) para dor ou, com menos frequência, pela marcação de uma linha na escala visual analógica (VAS), com palavras que descrevem desde a ausência de dor (0) até dor excruciante (10). Em ambos os casos, os valores indicam a magnitude da dor, da seguinte maneira: leve (1 a 3), moderada (4 a 6) ou intensa (7 a 10). Pode-se utilizar uma escala semelhante com crianças e com pacientes incapazes de falar; essa escala mostra cinco rostos que variam desde um sorriso (ausência de dor) até choro (dor máxima).

Para um paciente com dor intensa, a administração de um analgésico opioide é habitualmente considerada como parte essencial do plano global de tratamento. É preciso determinar a via de administração (oral, parenteral, neuroaxial), a duração de ação do fármaco, o efeito máximo (atividade intrínseca máxima), a duração da terapia, o potencial de efeitos colaterais e a experiência anterior do paciente com opioides. Um dos principais erros cometidos por médicos consiste em não avaliar adequadamente a dor do paciente e reduzir a sua intensidade com um nível apropriado de terapia. É igualmente importante considerar o princípio de que, após a implementação do plano terapêutico, é preciso reavaliar a sua eficiência e modificar o plano, se necessário, caso a resposta seja excessiva ou inadequada.

O uso de opioides em situações agudas pode ser contrastado com o seu uso no controle da dor crônica, em que é preciso considerar uma variedade de outros fatores, inclusive desenvolvimento de tolerância aos analgésicos opioides e dependência física.

Uso clínico dos analgésicos opioides

A. Analgesia

A dor *constante* e intensa é habitualmente aliviada com analgésicos opioides dotados de alta atividade intrínseca (ver Tabela 31-2), enquanto a dor aguda e intermitente não parece tão efetivamente controlada.

A dor associada ao câncer e a outras doenças terminais precisa ser tratada de modo agressivo e, com frequência, exige uma abordagem multidisciplinar para o seu tratamento efetivo. Essas condições podem exigir o uso contínuo de potentes analgésicos opioides associados a certo grau de tolerância e dependência. *Entretanto, isso não deve ser considerado como uma barreira para proporcionar ao paciente a melhor assistência e qualidade de vida possíveis.* Pesquisas envolvendo cuidados paliativos demonstraram que a administração de medicação opioide a intervalos fixos (i.e., em uma dose regular em horários específicos) é mais efetiva no alívio da dor do que a sua administração quando solicitada. Hoje, há novas formulações de opioides, que possibilitam a liberação mais lenta do fármaco, como, por exemplo, formas de liberação prolongada de morfina e oxicodona. Sua suposta vantagem consiste na obtenção de um nível de analgesia mais prolongado e mais estável.

Se houver distúrbios da função gastrintestinal impedindo o uso de morfina de liberação prolongada por via oral, pode-se utilizar o sistema transdérmico de fentanila (adesivo de fentanila) por longos períodos de tempo. Além disso, a fentanila transmucosa bucal pode ser utilizada para episódios curtos de dor inesperada (ver "Vias alternativas de administração"). Foi constatada a eficácia da administração de opioides potentes por insuflação nasal, e existem preparações nasais em alguns países. A aprovação dessas formulações está aumentando nos EUA. Além disso, foi constatado que fármacos estimulantes, como as anfetaminas, intensificam as ações analgésicas dos opioides e, portanto, podem constituir adjuvantes de grande utilidade para o paciente com dor crônica.

Os analgésicos opioides são frequentemente utilizados durante o trabalho de parto obstétrico. Como os opioides atravessam a barreira placentária e alcançam o feto, é preciso ter cuidado para minimizar a depressão neonatal. Caso ocorra, a depressão é revertida com injeção imediata do antagonista naloxona. Os agentes fenilpiperidínicos (p. ex., meperidina) parecem produzir menos depressão do que a morfina, sobretudo depressão respiratória, no recém-nascido, e isso pode justificar o seu uso na prática obstétrica.

A dor aguda e intensa da cólica renal e biliar com frequência exige um poderoso agonista opioide para alívio adequado. Entretanto, o aumento do tônus do músculo liso induzido pelo fármaco pode causar um *aumento* paradoxal da dor, em consequência do espasmo aumentado. Em geral, o aumento da dose de opioide consegue proporcionar uma analgesia adequada.

B. Edema pulmonar agudo

O alívio produzido pela morfina intravenosa na dispneia em decorrência de edema pulmonar associado à insuficiência cardíaca ventricular esquerda é notável. Os mecanismos propostos incluem redução da ansiedade (*percepção da dispneia*) e diminuição da pré-carga cardíaca (redução do tônus venoso) e da pós-carga (diminuição da resistência periférica). Entretanto, se a depressão respiratória for um problema, a furosemida pode ser preferida no tratamento do edema pulmonar. Por outro lado, a morfina pode ser particularmente útil no tratamento da isquemia miocárdica dolorosa com edema pulmonar.

C. Tosse

Pode-se obter uma supressão da tosse com doses mais baixas do que aquelas necessárias à produção de analgesia. Entretanto, nos últimos anos, o uso de analgésicos opioides para alívio da tosse diminuiu, em grande parte, devido ao desenvolvimento de vários compostos sintéticos efetivos, que não são analgésicos nem causam adicção. Esses agentes são discutidos adiante.

D. Diarreia

A diarreia, de quase todas as causas, pode ser controlada com analgésicos opioides; entretanto, se estiver associada à infecção, esses fármacos não devem substituir a quimioterapia apropriada. No passado, eram utilizadas preparações de ópio não purificado (p. ex., elixir paregórico) para controle da diarreia. Todavia, hoje, são usados substitutos sintéticos com efeitos gastrintestinais mais seletivos e com poucos efeitos no SNC ou nenhum, como difenoxalato ou loperamida. Há várias preparações especificamente para este propósito (ver Capítulo 62).

E. Calafrios

Embora todos os agonistas opioides tenham alguma propensão a reduzirem os calafrios, foi relatado que a meperidina apresenta propriedades mais pronunciadas contra os calafrios. A meperidina aparentemente bloqueia os calafrios principalmente pela ação nos subtipos de receptores α_2-adrenérgicos.

F. Aplicações na anestesia

Os opioides são com frequência usados como pré-medicação antes da anestesia e cirurgia, em virtude de suas propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas. São também utilizados no período intraoperatório como adjuvantes de outros anestésicos e, em altas doses (p. ex., 0,02 a 0,075 mg/kg de fentanila), como principal componente do esquema anestésico (ver Capítulo 25). Os opioides são mais usados em cirurgia cardiovascular e em outros tipos de cirurgia de alto risco, em que a meta principal consiste em minimizar a depressão cardiovascular. Nessas situações, deve-se proporcionar uma assistência respiratória mecânica.

Em virtude de sua ação direta sobre os neurônios superficiais do corno dorsal da medula espinal, os opioides também são utilizados como analgésicos regionais, administrados nos espaços epidural e subaracnoide da coluna vertebral. Diversos estudos demonstraram que é possível obter uma analgesia prolongada com efeitos colaterais mínimos através da administração epidural de 3 a 5 mg de morfina, seguida de infusão lenta por um cateter colocado no espaço epidural. A princípio, acreditava-se que a aplicação epidural de opioides produziria analgesia seletiva, sem comprometimento das funções motoras, autônomas ou sensitivas, além da dor. Entretanto, pode ocorrer depressão respiratória após a injeção do fármaco no espaço epidural, o que exigiria reversão com naloxona. Outros efeitos, como prurido, náuseas e vômitos, são comuns após a administração epidural e subaracnoide de opioides; esses efeitos também são revertidos com naloxona, se necessário. Hoje, prefere-se a via epidural à administração subaracnoide, visto que os efeitos colaterais são menos comuns, e estudos de resultados mostraram uma redução significativa da mortalidade e morbidade perioperatórias com o uso da analgesia epidural

torácica. O uso de baixas doses de anestésicos locais em associação com fentanila infundida por cateter epidural torácico tornou-se um método aceito de controle da dor em pacientes que estão se recuperando de cirurgias torácica e abdominal superior de grande porte. Em raros casos, os especialistas no tratamento da dor crônica podem decidir implantar cirurgicamente uma bomba de infusão programável, ligada a um cateter espinal, para infusão contínua de opioides ou outros analgésicos.

G. Vias alternativas de administração

Os **supositórios retais** de morfina e de hidromorfona têm sido utilizados quando as vias oral e parenteral não são desejáveis. O **adesivo transdérmico** proporciona níveis sanguíneos estáveis do fármaco e melhor controle da dor e, ao mesmo tempo, evita a necessidade de injeções parenterais repetidas. A fentanila tem sido o opioide mais bem-sucedido na aplicação transdérmica e está indicada no tratamento da dor constante e persistente. Devido à ocorrência de depressão respiratória como complicação induzida pela fentanila, a Food and Drug Administration (FDA) recomenda que a introdução de um adesivo transdérmico de fentanila (25 mcg/h) seja reservada a pacientes com necessidade estabelecida de morfina oral de pelo menos 60 mg/dia por uma semana ou mais. É preciso ter extrema cautela com todo paciente que inicia a terapia, ou com o qual se efetua aumento da dose, uma vez que os efeitos máximos podem não ser percebidos até 24 a 48 horas após a aplicação do adesivo. A via **intranasal** evita as injeções parenterais repetidas do fármaco, bem como o metabolismo de primeira passagem dos fármacos administrados por via oral. O butorfanol é o único opioide atualmente disponível nos EUA em formulação nasal, porém espera-se a aprovação de mais fármacos que utilizam tal via. Outra alternativa à administração parenteral é a via **transmucosa bucal**, que utiliza uma pastilha (*lozenge*) de citrato de fentanila ou um "pirulito" ("*lollipop*") montado em um bastão.

Outro tipo de controle da dor, denominado **analgesia controlada pelo paciente** (**ACP**), é, hoje, amplamente usado para o tratamento da dor inesperada. Com a ACP, o paciente controla um aparelho de infusão parenteral (habitualmente intravenosa) ao apertar um botão que libera uma dose pré-programada do analgésico opioide desejado. A alegação de um melhor controle da dor com o uso de menores quantidades de opioides é corroborada por estudos clínicos bem planejados, tornando esta abordagem de grande utilidade no controle da dor pós-operatória. Entretanto, os profissionais de saúde precisam estar muito familiarizados com o uso da ACP para evitar a superdosagem em decorrência do uso incorreto ou de uma programação inapropriada. Existe um risco comprovado de depressão respiratória e hipoxia associadas à ACP, exigindo uma cuidadosa monitoração dos sinais vitais e nível de sedação, bem como a disponibilidade de oxigênio suplementar. Esse risco aumenta se for prescrito o uso concomitante de medicações com propriedades sedativas, como os benzodiazepínicos.

Toxicidade e efeitos indesejados

Os efeitos tóxicos diretos dos analgésicos opioides que representam extensões farmacológicas agudas consistem em depressão respiratória, náuseas, vômitos e constipação intestinal (Tabela 31-4). Além disso, é preciso considerar a tolerância e dependência, o diagnóstico e tratamento da superdosagem, e as contraindicações.

A. Tolerância e dependência

A dependência farmacológica de opioides caracteriza-se por uma síndrome de abstinência relativamente específica. Assim como existem diferenças farmacológicas entre os vários opioides, são também observadas diferenças na dependência psicológica e na gravidade dos efeitos da abstinência. Por exemplo, a abstinência de um agonista potente está associada a sinais e sintomas mais graves do que aqueles observados na abstinência de um agonista leve ou moderado. A administração de um antagonista opioide a uma pessoa dependente de opioides é seguida de sintomas de dependência de curta duração, porém graves (ver "Abstinência precipitada por agonistas", adiante). A propensão à dependência física e psicológica dos opioides agonistas parciais-antagonistas parece ser menor do que a dos agonistas potentes.

1. Tolerância — Embora o desenvolvimento de tolerância já comece com a primeira dose de um opioide, tal problema em geral só se torna clinicamente manifesto depois de 2 a 3 semanas de exposição frequente a doses terapêuticas habituais. Entretanto, foi constatado que o uso de analgésicos opioides ultrapotentes, como a remifentanila, em cuidados críticos e no perioperatório provoca tolerância aos opioides dentro de poucas horas. A tolerância desenvolve-se mais rapidamente quando administradas grandes doses a intervalos curtos, enquanto é minimizada pela administração de pequenas doses a intervalos maiores.

Dependendo do composto e do efeito medido, o grau de tolerância pode ser até 35 vezes maior. Pode-se verificar o desenvolvimento de tolerância pronunciada aos efeitos analgésicos, sedativos e de depressão respiratória. É possível provocar parada respiratória em um indivíduo não tolerante com uma dose de 60 mg de morfina, ao passo que, nos adictos com tolerância máxima aos opioides, a administração de até 2.000 mg de morfina em um período de 2 ou 3 horas pode não provocar depressão respiratória significativa. Ocorre também tolerância aos efeitos antidiuréticos, eméticos e hipotensores, mas não às ações mióticas, convulsivantes e constipantes (Tabela 31-3).

A tolerância aos efeitos sedativos e respiratórios de opioides dissipa-se dentro de poucos dias após a interrupção de uso desses fármacos. A tolerância aos efeitos eméticos pode persistir por vários meses após a interrupção. As taxas de aparecimento e desaparecimento da tolerância, bem como o grau de tolerância, também diferem consideravelmente entre os analgésicos opioides, bem como entre indivíduos que utilizam o mesmo fármaco. Por exemplo, a tolerância à metadona desenvolve-se mais lentamente e em menor grau do que a tolerância à morfina.

TABELA 31-4 Efeitos colaterais dos analgésicos opioides

Inquietação comportamental, tremores, hiperatividade (nas reações disfóricas)
Depressão respiratória
Náuseas e vômitos
Elevação da pressão intracraniana
Hipotensão postural acentuada por hipovolemia
Constipação intestinal
Retenção urinária
Prurido em torno do nariz, urticária (mais frequente com a administração parenteral e espinal)

Verifica-se também o desenvolvimento de tolerância a analgésicos com efeitos mistos nos receptores, porém em menor grau do que os agonistas. Certos efeitos, como alucinações, sedação, hipotermia e depressão respiratória, diminuem após a administração repetida de fármacos com efeitos mistos nos receptores. Entretanto, a tolerância a estes últimos agentes geralmente não inclui tolerância cruzada aos opioides agonistas. É também importante observar que não ocorre tolerância às ações antagonistas dos fármacos mistos, nem àquelas dos antagonistas puros.

A tolerância cruzada constitui uma característica extremamente importante dos opioides, isso é, pacientes com tolerância à morfina com frequência exibem redução da resposta analgésica a outros opioides agonistas. Isto é particularmente verdadeiro no caso de fármacos com atividade agonista sobretudo nos receptores μ. A morfina e seus congêneres exibem tolerância cruzada não apenas em relação às suas ações analgésicas, mas também a seus efeitos euforizantes, sedativos e respiratórios. Entretanto, a tolerância cruzada observada entre os agonistas dos receptores μ pode ser parcial ou incompleta. Essa observação clínica levou ao conceito de "revezamento de opioides", que tem sido utilizado no tratamento da dor causada pelo câncer durante muitos anos. Assim, em um paciente que apresenta redução da eficiência de um esquema de analgésicos opioides, efetua-se um "revezamento" para um analgésico opioide diferente (p. ex., morfina substituída pela hidromorfona; hidromorfona substituída pela metadona); como resultado, o paciente normalmente exibe uma melhoria significativa da analgesia com uma dose total equivalente reduzida. Outra abordagem consiste em "reacoplar" a função dos receptores de opioides por meio do uso de agentes não opioides adjuvantes. Os antagonistas dos receptores NMDA (p. ex., cetamina) mostraram-se promissores na prevenção ou reversão da tolerância induzida por opioides em animais e seres humanos. O uso da cetamina está aumentando, pois estudos bem controlados demonstraram uma eficácia clínica na redução da dor no pós-operatório e das necessidades de opioides em pacientes com tolerância a esses fármacos. Os agentes que aumentam independentemente a reciclagem dos receptores μ também podem ser promissores na melhoria da analgesia em pacientes com tolerância a opioides.

O uso recente de antagonistas dos receptores δ com agonistas dos receptores μ está surgindo como estratégia para evitar o desenvolvimento de tolerância. Essa ideia nasceu com a observação de que camundongos que carecem de receptores opioides δ não desenvolvem tolerância à morfina.

2. Dependência — O desenvolvimento de dependência física acompanha invariavelmente a tolerância à administração repetida de um opioide do tipo μ. A interrupção da administração do fármaco resulta em uma síndrome de abstinência característica, a qual reflete um rebote exagerado dos efeitos farmacológicos agudos do opioide.

Os sinais e sintomas de abstinência consistem em rinorreia, lacrimejamento, bocejos, calafrios, arrepios (piloereção), hiperventilação, hipertermia, midríase, dores musculares, vômitos, diarreia, ansiedade e hostilidade. O número e a intensidade dos sinais e sintomas dependem, em grande parte, do grau de dependência física que se desenvolveu. A administração de um opioide nessa ocasião suprime quase que de imediato os sinais e sintomas de abstinência.

O momento de início, a intensidade e a duração da síndrome de abstinência dependem do fármaco previamente usado e podem estar relacionadas com a sua meia-vida biológica. No caso da morfina ou da heroína, os sinais de abstinência surgem habitualmente dentro de 6 a 10 horas após a última dose. Os efeitos máximos são observados em 36 a 48 horas, quando a maior parte dos sinais e sintomas começam a regredir de modo gradual. Em 5 dias, a maioria dos efeitos já desapareceu, porém alguns podem persistir por vários meses. No caso da meperidina, a síndrome de abstinência regride, em grande parte, em 24 horas, ao passo que, com a metadona, são necessários vários dias para se alcançar o pico da síndrome de abstinência, cuja duração pode estender-se por até 2 semanas. O desaparecimento mais lento dos efeitos da metadona está associado a uma síndrome imediata de menor intensidade, que constitui a base de seu uso na desintoxicação de adictos de heroína. Todavia, apesar da perda da dependência física do opioide, o seu desejo compulsivo pode persistir. Na adicção da metadona, a buprenorfina e a clonidina (um agonista dos receptores α_2-noradrenégico) constituem tratamentos aprovados pela FDA para desintoxicação de analgésicos opioides (ver Capítulo 32).

É possível induzir uma síndrome de abstinência explosiva e transitória — **abstinência precipitada por antagonistas** — em um indivíduo com dependência física de opioides por meio da administração de naloxona ou outro antagonista. Em 3 minutos após a injeção do antagonista, surgem sinais e sintomas semelhantes àqueles observados após a suspensão abrupta; esses sinais e sintomas tornam-se máximos em 10 a 20 minutos e desaparecem, em grande parte, depois de 1 hora. Mesmo no caso da metadona, cuja abstinência resulta em uma síndrome de abstinência relativamente leve, a síndrome de abstinência precipitada por antagonistas pode ser muito grave.

No caso de fármacos com efeitos mistos, os sinais e sintomas de abstinência podem ser induzidos após administração reduzida seguida de interrupção abrupta de pentazocina, ciclazocina ou nalorfina, porém a síndrome parece um tanto diferente daquela produzida pela morfina e por outros agonistas. Foi observada a ocorrência de ansiedade, perda do apetite e peso corporal, taquicardia, calafrios, aumento da temperatura corporal e cólicas abdominais.

3. Adicção — A euforia, a indiferença a estímulos e a sedação habitualmente produzidas pelos analgésicos opioides, em particular quando injetados por via intravenosa, tendem a promover o seu uso compulsivo. Além disso, o adicto apresenta efeitos abdominais que foram comparados a um intenso orgasmo sexual. Esses fatores constituem as principais razões para a tendência ao abuso de opioides e são fortemente reforçados pelo desenvolvimento de dependência física. Esse distúrbio tem sido comparado com a desregulação de regiões cerebrais que medeiam a recompensa e o estresse (ver Capítulo 32).

Obviamente, o risco de dependência representa uma importante consideração no uso terapêutico desses fármacos. *A despeito desse risco, não se deve, em nenhuma circunstância, deixar de proporcionar alívio adequado da dor, simplesmente porque um opioide tem o potencial de abuso, ou porque as medidas legislativas de controle complicam o processo de prescrição de narcóticos.* Além disso, certos princípios podem ser seguidos pelo médico para minimizar os problemas decorrentes da tolerância e dependência quando se utilizam analgésicos opioides:

- Estabelecer metas terapêuticas antes de iniciar a terapia com opioide. Isso tende a limitar o potencial de dependência

física. O paciente e a sua família devem ser incluídos nesse processo.
- Uma vez estabelecida uma dose efetiva, deve-se procurar limitar a dose a esse nível. Essa meta é facilitada pelo uso de um contrato de tratamento rígido, que proíbe especificamente novas receitas antes da data estabelecida e vários médicos prescrevendo o medicamento.
- Em lugar dos analgésicos opioides — particularmente o tratamento crônico — considerar o uso de outros tipos de analgésicos ou compostos que apresentam sintomas de abstinência menos pronunciados quando de sua interrupção.
- Avaliar com frequência a continuação da terapia analgésica e a necessidade de opioides do paciente.

B. Diagnóstico e tratamento da superdosagem de opioides

A injeção intravenosa de naloxona reverte radicalmente o coma produzido pela superdosagem de opioides, mas não aquele ocasionado por outros depressores do SNC. Naturalmente, o uso do antagonista não deve adiar a instituição de outras medidas terapêuticas, em particular suporte respiratório.

Ver também a seção sobre antagonistas, adiante, e o Capítulo 58.

C. Contraindicações e precauções na terapia

1. Uso de agonistas puros com agonistas parciais fracos — Quando um agonista parcial fraco, como a pentazocina, é administrado a um paciente que também utiliza um agonista integral (p. ex., morfina), há risco de diminuição da analgesia ou até mesmo de indução a um estado de abstinência. Deve-se evitar a associação de opioides agonistas integrais com agonistas parciais.

2. Uso em pacientes com traumatismo cranioencefálico — A retenção de dióxido de carbono causada pela depressão respiratória resulta em vasodilatação cerebral. Em pacientes com elevação da pressão intracraniana, isso pode produzir alterações letais na pressão cerebral.

3. Uso durante a gravidez — Em mulheres grávidas em uso crônico de opioides, o feto pode tornar-se fisicamente dependente *in utero* e manifestar sintomas de abstinência no início do período pós-parto. O uso de uma dose diária pequena, de apenas 6 mg de heroína (ou equivalente), pela mãe pode resultar em uma síndrome de abstinência leve no lactente, enquanto uma dose duas vezes maior pode resultar em sinais e sintomas graves, inclusive irritabilidade, choro agudo, diarreia ou até mesmo convulsões. O reconhecimento do problema é auxiliado por uma cuidadosa história e exame físico. Quando os sintomas de abstinência são considerados relativamente leves, o tratamento é dirigido ao controle desses sintomas com a administração de certos fármacos, como o diazepam; em caso de abstinência mais grave, utiliza-se a tintura canforada de ópio (elixir paregórico; 0,4 mg de morfina/mL) em uma dose oral de 0,12 a 0,24 mL/kg. Foram também utilizadas doses orais de metadona (0,1 a 0,5 mg/kg).

4. Uso em pacientes com comprometimento da função pulmonar — Em pacientes com reserva respiratória limítrofe, as propriedades depressoras dos analgésicos opioides podem levar à insuficiência respiratória aguda.

TABELA 31-5 Interações medicamentosas dos opioides

Grupo de fármacos	Interação com opioides
Sedativo-hipnóticos	Aumento da depressão do sistema nervoso central, particularmente depressão respiratória
Tranquilizantes antipsicóticos	Aumento da sedação. Efeitos variáveis sobre a depressão respiratória. Acentuação dos efeitos cardiovasculares (ações antimuscarínicas e α-bloqueadoras)
Inibidores da monoaminoxidase	Contraindicação relativa a todos os analgésicos opioides, devido à elevada incidência de coma hiperpirético; relatos de ocorrência de hipertensão

5. Uso em pacientes com comprometimento da função hepática ou renal — Como a morfina e seus congêneres são metabolizados principalmente no fígado, o seu uso em pacientes que se encontram em pré-coma hepático é questionável. A meia-vida desses fármacos encontra-se prolongada em pacientes com comprometimento da função renal, e pode ocorrer acúmulo de morfina e seu metabólito glicuronídeo ativo; nesses pacientes, a dose pode ser reduzida.

6. Uso em pacientes com doença endócrina — Pacientes com insuficiência suprarrenal (doença de Addison) e aqueles com hipotireoidismo (mixedema) podem apresentar respostas prolongadas e exageradas aos opioides.

Interações medicamentosas

Como os pacientes gravemente enfermos ou hospitalizados talvez necessitem de grandes quantidades de fármaco, existe a possibilidade de interações medicamentosas quando se administram analgésicos opioides. A Tabela 31-5 fornece uma relação de algumas dessas interações medicamentosas e as razões para não associar os fármacos citados com os opioides.

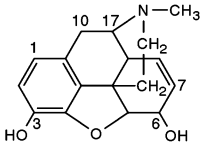
AGENTES ESPECÍFICOS

A seção que se segue descreve os analgésicos opioides mais importantes e amplamente utilizados, bem como características peculiares de cada fármaco específico. A Tabela 31-2 fornece dados sobre doses aproximadamente equivalentes a 10 mg de morfina intramuscular, eficácia oral *versus* parenteral, duração da analgesia e atividade intrínseca (eficácia máxima).

AGONISTAS FORTES

Fenantrenos

A morfina, a hidromorfona e a oximorfona são agonistas fortes que têm utilidade no tratamento da dor intensa. Esses protótipos já foram descritos detalhadamente.

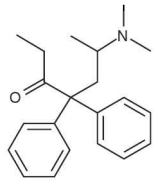


Morfina

A **heroína** (diamorfina, diacetilmorfina) é potente e de ação rápida, porém de uso proibido nos EUA e no Canadá. Nos últimos anos, tem havido considerável agitação para se reintroduzir o seu uso. Entretanto, estudos duplo-cegos não sustentaram a alegação de que a heroína é mais efetiva do que a morfina no alívio da dor crônica intensa, pelo menos quando administrada por via intramuscular.

Fenileptilaminas

A **metadona** teve notável renascimento como analgésico potente e clinicamente útil; pode ser administrada pelas vias oral, intravenosa, subcutânea, espinal e retal. É bem absorvida pelo trato gastrintestinal, e sua biodisponibilidade ultrapassa de longe a da morfina oral.



Metadona

A metadona não apenas é um potente agonista dos receptores μ, como também uma mistura racêmica dos isômeros D e L-metadona, capaz de bloquear tanto os receptores NMDA quanto os transportadores de recaptação monoaminérgicas. Essas propriedades dos receptores não opioides contribui para explicar a sua capacidade de aliviar a dor de tratamento difícil (neuropática, dor causada por câncer), em particular quando uma prova terapêutica anterior de morfina não obteve sucesso. Nesse aspecto, quando se observa o desenvolvimento de tolerância aos efeitos analgésicos ou de efeitos colaterais intoleráveis com o uso de doses crescentes de morfina ou de hidromorfona, o "revezamento de opioides", com substituição pela metadona, tem proporcionado uma analgesia superior, com 10 a 20% da dose diária equivalente de morfina. Em contraste com seu uso na supressão dos sintomas de abstinência de opioides, a prescrição da metadona como analgésico geralmente requer a sua administração a intervalos não superiores a 8 horas. Todavia, tendo em vista a farmacocinética altamente variável e a meia-vida longa (25 a 52 horas) da metadona, a sua administração inicial deve ser rigorosamente monitorada, a fim de se evitar o aparecimento de efeitos colaterais potencialmente prejudiciais, sobretudo a depressão respiratória. Como a metadona é metabolizada por isoformas da CYP3A4 e da CYP2B6 no fígado, a inibição de sua via metabólica ou a presença de disfunção hepática também têm sido associadas a efeitos de superdosagem, inclusive depressão respiratória ou, mais raramente, arritmias cardíacas com QT prolongado.

A metadona é bastante usada no tratamento de abuso de opioides. A tolerância e a dependência física desenvolvem-se mais lentamente com a metadona do que com a morfina. Os sinais e sintomas de abstinência que surgem após a interrupção abrupta da metadona são mais leves, embora mais prolongados do que os da morfina. Essas propriedades tornam a metadona um fármaco útil na desintoxicação e manutenção do adicto de heroína que sofre recidiva crônica.

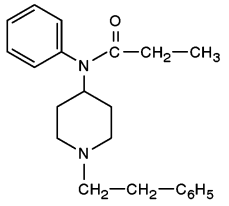
Para desintoxicação do adicto dependente de heroína, são administradas doses baixas de metadona (5 a 10 mg por via oral), duas ou três vezes ao dia, durante 2 ou 3 dias. Com a suspensão da metadona, o adicto apresenta uma síndrome de abstinência leve, porém suportável.

Na terapia de manutenção do indivíduo com recidiva de opioides, pode-se produzir deliberadamente uma tolerância a 50 a 100 mg/dia de metadona por via oral; nesse estado, o adicto apresenta tolerância cruzada à heroína, impedindo a maior parte dos efeitos de reforço da adicção. Uma justificativa para programas de manutenção reside no fato de que o bloqueio do reforço obtido com o uso abusivo de opioides ilícitos remove o impulso em obtê-los, reduzindo, assim, a atividade criminosa e tornando o adicto mais acessível à terapia psiquiátrica e de reabilitação. A base farmacológica para o uso da metadona em programas de manutenção é sólida, e a base sociológica, racional; entretanto, alguns programas que utilizam metadona fracassam, visto que o tratamento não farmacológico é inadequado.

A administração concomitante de metadona à adictos de heroína que sofrem recidivas tem sido questionada, devido ao risco aumentado de morte por superdosagem em consequência de parada respiratória. Não apenas o número de pacientes que usam metadona prescrita para alívio da dor persistente aumentou, como também houve aumento da incidência de superdosagem acidental e complicações relacionadas com a depressão respiratória. Foi constatado que a buprenorfina, um agonista parcial dos receptores μ com propriedades de ação longa, é efetiva na desintoxicação de opioides e em programas de manutenção; presumivelmente, este fármaco está associado a menor risco de mortalidade por superdosagem.

Fenilpiperidinas

A **fentanila** é um dos agentes mais utilizados da família de opioides sintéticos. Na atualidade, o subgrupo da fentanila inclui a **sufentanila**, a **alfentanila** e a **remifentanila**, além do composto original, fentanila.



Fentanila

Esses opioides diferem principalmente na sua potência e biodisponibilidade. A sufentanila é cinco a sete vezes mais potente do que a fentanila. A alfentanila é consideravelmente menos potente do que a fentanila, porém tem ação mais rápida e duração de ação bem mais curta. A remifentalina é metabolizada com muita rapidez por esterases sanguíneas e teciduais inespecíficas, tornando as suas meias-vidas farmacocinética e farmacodinâmica demasiado curtas. Essas propriedades são úteis quando tais fármacos são usados na prática anestésica. Embora a fentanila seja, hoje, o analgésico predominante da classe das fenilpiperidinas, a **meperidina** continua sendo utilizada. Esse opioide mais antigo apresenta efeitos antimuscarídicos significativos, que podem constituir uma contraindicação se a taquicardia for um problema. Foi também relatada uma ação inotrópica negativa da meperidina sobre o coração. Além disso, a meperidina tem o potencial de produzir crises convulsivas em decorrência de seu metabólito, a normeperidina, em pacientes que recebem altas doses ou que apresentam insuficiência renal concomitante. Em virtude desse perfil indesejável, o uso da meperidina como analgésico de primeira linha está se tornando cada vez mais raro.

Morfinanos

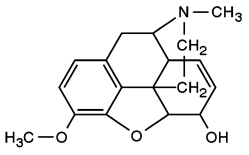
O **levarfanol** é um analgésico opioide sintético que se assemelha à morfina na sua ação.

AGONISTAS LEVES A MODERADOS

Fenantrenos

A **codeína**, a **di-hidrocodeína** e a hidrocodona são todas ligeiramente menos eficazes do que a morfina e, com frequência, apresentam efeitos colaterais que limitam a dose máxima tolerada quando se procura obter uma analgesia comparável àquela produzida pela morfina. A **oxicodona** é mais potente e prescrita como único fármaco em doses mais altas, como meio de liberação imediata ou de liberação controlada para o tratamento da dor moderada ou intensa. As combinações de hidrocodona ou oxicodona com paracetamol constituem as formulações predominantes de analgésicos administrados por via oral para o tratamento da dor leve a moderada. Entretanto, houve um grande aumento no uso da oxicodona de liberação controlada na faixa posológica mais alta.

Como cada comprimido de liberação controlada de oxicodona contém uma grande quantidade da substância para possibilitar uma ação prolongada, aqueles com intenção de usar abusivamente a formulação antiga modificaram os comprimidos, obtendo altos níveis e, assim, resultando em abuso e possível superdosagem fatal. Recentemente, a FDA aprovou uma nova formulação de oxicodona de liberação controlada, que impede que os comprimidos sejam cortados, fragmentados, mastigados, triturados ou dissolvidos para liberar uma maior quantidade de oxicodona. Espera-se que essa nova formulação resulte em menor prática de abuso por aspiração ou injeção. Cerca de meio milhão de pessoas usou uma forma de liberação controlada de oxicodona pela primeira vez em 2008, o que levou a FDA a exigir do fabricante a coleta de dados sobre uso abusivo ou uso incorreto do fármaco. A FDA também está exigindo uma Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) que irá incluir a emissão de um guia de medicamentos a pacientes e uma exigência de orientação dos médicos que prescrevem opioides sobre o uso apropriado dos analgésicos opioides no tratamento da dor. (Ver Quadro: Orientação dos médicos que prescrevem opioides.)



Codeína

Fenileptilaminas

O **propoxifeno** é quimicamente relacionado com a metadona, porém apresenta atividade analgésica bastante baixa. Em virtude de sua baixa eficácia, é inapropriado para alívio da dor intensa, mesmo em associação com ácido acetilsalicílico. A incidência crescente de mortes associadas a seu uso e uso incorreto fez com que o fármaco fosse retirado dos EUA.

Fenilpiperidinas

O **difenoxilato** e seu metabólito, a **difenoxina**, não são utilizados para analgesia, mas para o tratamento da diarreia. São classificados dentro do grupo de controle mínimo (a difenoxina encontra-se na Categoria IV, e o difenoxilato, na Categoria V; ver contracapa), visto que a probabilidade de uso abusivo é remota. A baixa solubilidade desses compostos limita o seu uso em injeção parenteral. Como agentes antidiarreicos, são utilizados em combinação com a atropina. A atropina é adicionada em uma concentração demasiado baixa para exercer efeito antidiarreico significativo, porém acredita-se que reduz ainda mais a probabilidade de uso abusivo.

A **loperamida** é um derivado fenilpiperidínico utilizado no controle da diarreia. Entretanto, devido à sua ação nos receptores opioides μ periféricos e ausência de efeito nos receptores do SNC, está havendo um renovado interesse pelo seu potencial no tratamento da dor neuropática. O potencial de uso abusivo é considerado muito baixo, em virtude de seu acesso limitado ao cérebro. Por esse motivo, a loperamida está disponível sem necessidade de prescrição.

A dose habitual de todos esses fármacos antidiarreicos é de dois comprimidos no início e, a seguir, um comprimido a cada evacuação diarreica.

Orientação dos médicos que prescrevem opioides

O tratamento da dor é um problema clínico farmacológico difícil, e os médicos que prescrevem opioides com frequência não têm conseguido perceber essa dificuldade. Em consequência, houve um acentuado aumento no número de casos de uso abusivo de substâncias nos EUA e um aumento de quase quatro vezes no número de mortes por superdosagem em decorrência da prescrição de opioides entre 1999 e 2009. Essas estatísticas levaram a FDA a formular planos para os fabricantes de opioides, de modo a fornecer treinamento a todos os profissionais que os prescrevem. A FDA está trabalhando no sentido de planejar métodos pelos quais esse tratamento passaria a ser obrigatório para todos os médicos que prescrevem tais medicamentos, dando ênfase a um conhecimento detalhado da farmacologia clínica dos opioides, com orientação especial para formulações de ação longa e de liberação prolongada. A ênfase educacional nas formulações de ação longa e liberação prolongada (p. ex., metadona, oxicodona) reflete a sua associação a uma incidência disparada de morbidade e mortalidade.

OPIOIDES COM AÇÕES MISTAS EM RECEPTORES

É preciso ter cuidado para não administrar qualquer agonista parcial ou fármaco com ações mistas sobre os receptores opioides a pacientes que utilizam agonistas puros, devido à falta de previsibilidade dos efeitos de ambos os fármacos; pode haver redução da analgesia ou precipitação de uma síndrome de abstinência explosiva.

Fenantrenos

A **nalbufina** é um forte *agonista* dos receptores κ e um *antagonista* dos receptores μ, administrada por via parenteral. Em doses mais altas, parece haver um teto definido — não observado

com o uso da morfina — para o efeito depressor respiratório. Infelizmente, quando ocorre depressão respiratória, ela pode ser resistente à reversão com naloxona.

A **buprenorfina** é um potente derivado fenantrênico de ação longa, que atua como agonista parcial dos receptores μ e antagonista dos receptores κ. A administração por via sublingual é preferida, a fim de se evitar o efeito significativo de primeira passagem. Sua longa duração de ação decorre da lenta dissociação dos receptores μ. Essa propriedade torna seus efeitos resistentes à reversão com a naloxona. As aplicações clínicas da buprenorfina assemelham-se às da nalbufina. Além disso, os estudos continuam sugerindo que a buprenorfina é tão efetiva quanto a metadona na desintoxicação e manutenção de dependentes de heroína. A buprenorfina foi aprovada pela FDA em 2002 para tratamento da dependência de opioides. Diferentemente da metadona, a administração da buprenorfina em altas doses resulta em uma ação *antagonista* nos receptores opioides μ, limitando as suas propriedades de analgesia e depressão respiratória. Além disso, a buprenorfina está disponível em associação aos antagonistas puros dos receptores opioides μ para ajudar a prevenir o seu uso recreativo ou abusivo intravenoso ilícito. Dispõe-se também de uma preparação como adesivo transdérmico de liberação lenta, que libera o fármaco durante uma semana.

Morfinanos

O **butorfanol** produz analgesia equivalente à nalbufina e buprenorfina, mas parece provocar mais sedação em doses equianalgésicas. O butorfanol é considerado predominantemente um agonista dos receptores κ, entretanto pode atuar também como agonista parcial ou como antagonista nos receptores μ.

Benzomorfanos

A **pentazocina** é um κ-agonista com propriedades agonistas parciais ou μ-antagonistas fracas. Trata-se do agente misto mais antigo disponível. O fármaco pode ser administrado por via oral ou parenteral. Entretanto, devido às suas propriedades irritantes, não se recomenda a injeção subcutânea de pentazocina.

MISCELÂNEA

O **tramadol** é um analgésico de ação central, cujo mecanismo de ação baseia-se predominantemente em bloqueio da recaptação de serotonina. Foi também constatado que o tramadol inibe a função transportadora da norepinefrina. Como é apenas parcialmente antagonizada pela naloxona, acredita-se que consista apenas em um agonista fraco nos receptores μ. A dose recomendada é de 50 a 100 mg por via oral, quatro vezes ao dia. A toxicidade inclui a associação com convulsões; o fármaco é relativamente contraindicado em pacientes com história de epilepsia e ao uso com outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo. Outro risco grave é de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica, em particular quando administrados antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) (ver Capítulo 6). Outros efeitos colaterais incluem náuseas e tontura, porém esses sintomas geralmente desaparecem depois de vários dias de terapia. Surpreende que, até o momento, não tenha sido relatada a ocorrência de quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a respiração ou sobre o sistema cardiovascular. Considerando-se o fato de que a ação analgésica do tramadol é, em grande parte, independente de sua ação nos receptores μ, esse fármaco pode atuar como adjuvante de agonistas opioides puros no tratamento da dor neuropática crônica.

O **tapentadol** é um analgésico mais recente com afinidade modesta por receptores opioides μ e ação significativa de inibição da recaptação de norepinefrina. Em estudos com animais, seus efeitos analgésicos foram apenas moderadamente reduzidos pela naloxona, porém bastante reduzidos por um antagonista dos receptores α_2-adrenérgicos. Além disso, sua ligação ao transportador de norepinefrina (NET, ver Capítulo 6) foi mais forte do que a do tramadol, enquanto a sua ligação ao transportador de serotonina (SERT) foi menor do que a do tramadol. O tapentadol foi aprovado em 2008, e constatou-se que é tão efetivo quanto a oxicodona no tratamento da dor moderada a intensa, porém com perfil reduzido de queixas gastrintestinais, como náusea. O tapentadol está associado a risco de convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos e de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Não se sabe como comparar a utilidade clínica do tapentadol em relação ao tramadol ou outros analgésicos, cujo mecanismo de ação não se baseia primariamente na farmacologia dos receptores opioides.

ANTITUSSÍGENOS

Os analgésicos opioides estão entre os fármacos mais efetivos disponíveis para a supressão da tosse. Esse efeito é com frequência obtido com doses abaixo daquelas necessárias à produção de analgesia. Os receptores envolvidos no efeito antitussígeno parecem diferir daqueles associados às outras ações dos opioides. Por exemplo, o efeito antitussígeno também é produzido por estereoisômeros das moléculas de opioides, que são desprovidos de efeitos analgésicos e tendência à adicção (ver adiante).

O mecanismo fisiológico da tosse é complexo, e pouco se sabe a respeito do mecanismo específico de ação dos agentes antitussígenos opioides. É provável que tanto os efeitos centrais quanto os periféricos tenham alguma relevância.

Os derivados opioides mais utilizados como antitussígenos são o **dextrometorfano**, a **codeína**, o **levopropoxifeno** e a **noscapina** (o levopropoxifeno e a noscapina não estão disponíveis nos EUA). Devem ser usados com cautela em pacientes que utilizam inibidores da monoaminoxidase (ver Tabela 31-5). As preparações de antitussígenos habitualmente também contêm expectorantes para diluir e liquefazer as secreções respiratórias. É importante assinalar que, devido a relatos crescentes de casos de morte em crianças pequenas que tomaram dextrometorfano em formulações de medicamentos de venda livre para "resfriado e tosse", seu uso em crianças com menos de 6 anos foi proibido pela FDA. Além disso, devido a variações no metabolismo da codeína, seu uso para qualquer propósito em crianças pequenas está sendo reconsiderado.

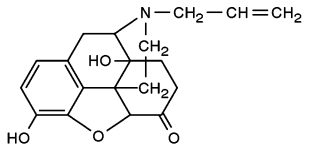
O dextrometorfano é o estereoisômero dextrorrotatório de um derivado metilado do levorfanol. É praticamente desprovido de propriedades de adicção e provoca menos constipação intestinal do que a codeína. A dose antitussígena habitual é de 15 a 30 mg, três a quatro vezes ao dia. O fármaco está disponível em muitos produtos de venda livre. Foi também constatado que o dextrometorfano aumenta a ação analgésica da morfina e, presumivelmente, de outros agonistas dos receptores μ. Entretanto, foi relatado que o uso abusivo de sua forma purificada (em pó) tem levado a graves eventos adversos, inclusive morte.

A codeína, conforme assinalado, possui ação antitussígena útil em doses inferiores àquelas necessárias à produção de analgesia. Por conseguinte, uma dose de 15 mg costuma ser suficiente para alívio da tosse.

O levopropoxifeno é o estereoisômero do agonista opioide fraco, o dextropoproxifeno. É desprovido de efeitos opioides, embora se tenha descrito a ocorrência de sedação como efeito colateral. A dose antitussígena é de 50 a 100 mg, a cada 4 horas.

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Os antagonistas opioides puros, a **naloxona**, a **naltrexona** e o **nalmefeno**, são derivados da morfina, com substituintes mais volumosos na posição N_{17}. Estes agentes apresentam afinidade relativamente alta com os sítios de ligação dos opioides μ. Apresentam menos afinidade com outros receptores, mas também podem reverter os agonistas nos sítios receptores δ e κ.



Naloxona

Farmacocinética

A naloxona é habitualmente administrada por injeção e apresenta curta duração de ação (1 a 2 horas quando administrada por essa via). O processamento metabólico ocorre sobretudo por conjugação com glicuronídeo, semelhante ao dos agonistas opioides com grupos hidroxila livres. A naltrexona é bem absorvida após administração oral, mas pode sofrer rápido metabolismo de primeira passagem. Apresenta meia-vida de 10 horas, e a administração de uma dose única oral de 100 mg bloqueia os efeitos da heroína injetada por um período de até 48 horas. O nalmefeno, o mais recente desses fármacos, deriva da naltrexona, mas é disponível apenas para administração intravenosa. À semelhança da naloxona, o nalmefeno é utilizado na superdosagem de opioides, porém tem uma meia-vida mais longa (8 a 10 horas).

Farmacodinâmica

Quando administrados na ausência de agonistas, esses antagonistas são quase sempre inertes em doses que produzem acentuado antagonismo dos efeitos opioides agonistas.

Quando administrado por via intravenosa a um indivíduo tratado com morfina, o antagonista reverte radicalmente e por completo os efeitos opioides dentro de 1 a 3 minutos. Em indivíduos com depressão aguda em consequência de superdosagem por opioide, o antagonista normaliza efetivamente a respiração, o nível de consciência, o tamanho das pupilas, a atividade intestinal e a percepção da dor. Em indivíduos dependentes que apresentam aparência normal enquanto utilizam opioides, a administração de naloxona ou de naltrexona precipita quase que instantaneamente uma síndrome de abstinência.

Não ocorre nenhuma tolerância à ação antagonista desses agentes, e tampouco a sua suspensão após administração crônica precipita uma síndrome de abstinência.

Uso clínico

A naloxona é um antagonista puro, preferido a agentes antagonistas-agonistas fracos mais antigos, que eram usados principalmente como antagonistas, como, por exemplo, nalorfina e levalorfano.

A principal aplicação da naloxona consiste no tratamento da superdosagem aguda de opioides (ver também Capítulo 8). *É muito importante considerar-se a duração de ação relativamente curta da naloxona, visto que o paciente com grave depressão pode recuperar-se após uma dose única de naxolona e parecer normal, para novamente entrar em estado de coma depois de 1 a 2 horas.*

A dose inicial habitual de naxolona é de 0,1 a 0,4 mg por via intravenosa no tratamento da depressão respiratória e do SNC potencialmente fatal. A manutenção é feita com o mesmo fármaco, 0,4 a 0,8 mg por via intravenosa, repetindo-se a dose sempre que necessário. Ao utilizar a naloxona no recém-nascido com grave depressão por opioides, é importante iniciar com doses de 5 a 10 mcg/kg e considerar uma segunda dose, até um total de 25 mcg/kg, se não for observada nenhuma resposta.

A naloxona em dose baixa (0,04 mg) está desempenhando um papel crescente no tratamento dos efeitos colaterais comumente associados ao uso de opioides por via intravenosa ou epidural. A cuidadosa titulação da dose de naloxona pode eliminar o prurido, as náuseas e os vômitos, preservando a analgesia. Para esse propósito, a naloxona oral e, mais recentemente, análogos modificados da naloxona e da naltrexona foram aprovados pela FDA. Incluem o **brometo de metilnaltrexona**, para o tratamento da constipação intestinal em pacientes com doença avançada de estágio tardio, e a **alvimopana**, para o tratamento do íleo pós-operatório após cirurgia de ressecção intestinal. Acredita-se que o principal mecanismo desse efeito terapêutico seletivo seja a inibição dos receptores μ periféricos no intestino, com penetração mínima no SNC.

Em virtude de sua longa duração de ação, a naltrexona foi proposta como fármaco de manutenção para adictos em programas de tratamento. A administração de uma dose única em dias alternados bloqueia praticamente todos os efeitos de uma dose de heroína. Pode-se antecipar que essa abordagem de reabilitação não deve ser popular em uma grande porcentagem de usuários de droga, a não ser que estejam motivados a livrar-se do vício. A naltrexona também é usada em associação com sulfato de morfina em uma formulação de liberação controlada em que 20 a 100 mg de morfina são liberados lentamente durante 8 a 12 horas ou mais para o controle da dor pós-operatória prolongada. A naltrexona, 0,4 a 4 mg, é sequestrada no centro dos comprimidos na formulação, e a sua presença tem por objetivo impedir o uso abusivo da morfina (por trituração e extração das cápsulas).

Há evidências de que a naltrexona diminui o desejo compulsivo por álcool em alcoolistas crônicos ao aumentar a liberação basal de β-endorfinas, e o fármaco foi aprovado pela FDA com esse propósito (ver Capítulo 23). A naltrexona também facilita a abstinência da nicotina (tabagismo) com redução do ganho de peso. Com efeito, uma associação de naltrexona com bupropiona (Capítulo 30) também pode oferecer uma estratégia efetiva e sinérgica para a perda de peso. Se os estudos clínicos atuais demonstrarem segurança cardiovascular durante o seu uso prolongado, essa associação e outros medicamentos para perda de peso relacionados com a naltrexona poderão finalmente ter a aprovação da FDA.

RESUMO Opioides, substitutos e antagonistas de opioides

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, efeitos tóxicos
AGONISTAS OPIOIDES FORTES				
• Morfina • Metadona • Fentanila	Agonistas fortes dos receptores μ • afinidade variável com receptores δ e κ	Analgesia • alívio da ansiedade • sedação • redução do trânsito intestinal	Dor intensa • adjuvante na anestesia (fentanila, morfina) • edema pulmonar (morfina apenas) • manutenção em programas de reabilitação (metadona apenas)	Efeito de primeira passagem • duração de 1 a 4 horas, exceto a metadona, 4 a 6 horas • Efeitos tóxicos: Depressão respiratória • constipação intestinal grave • tendência à adicção • convulsões
• *Hidromorfona, oximorfona: Semelhantes à morfina na sua eficácia, porém com maior potência*				
• *Meperidina: Agonista forte com efeitos anticolinérgicos*				
• *Oxicodona: Analgesia dependente da dose*				
• *Sufentanila, alfentanila, remifentanila: Semelhantes à fentanila, porém com duração de ação mais curta*				
AGONISTAS PARCIAIS				
• Codeína • Hidrocodona	Menos eficazes do que a morfina podem antagonizar os agonistas fortes	Semelhantes aos dos agonistas fortes • efeitos mais fracos	Dor leve a moderada • tosse (codeína)	Semelhantes aos dos agonistas fortes, *efeitos tóxicos* dependentes da variação genética do metabolismo
AGONISTAS-ANTAGONISTAS OPIOIDES MISTOS				
• Buprenorfina	μ-agonista parcial • κ-antagonista	Semelhante aos dos agonistas fortes, porém pode antagonizar seus efeitos • reduz também o desejo compulsivo por álcool	Dor moderada • alguns programas de reabilitação para manutenção	Duração de ação longa de 4 a 8 horas • pode precipitar uma síndrome de abstinência
• Nalbufina	κ-agonista • μ-antagonista	Semelhantes aos da buprenorfina	Dor moderada	Semelhantes aos da buprenorfina
ANTITUSSÍGENO				
• Dextrometorfano	Pouco elucidado, porém os μ-agonistas fortes e parciais também são antitussígenos efetivos	Reduz o reflexo da tosse	Tosse debilitante aguda	Duração de 30 a 60 minutos • *Efeitos tóxicos*: Mínimos quando administrados conforme recomendação
• *Codeína, levopropoxifeno: Semelhantes ao dextrometofano*				
ANTAGONISTAS OPIOIDES				
• Naloxona	Antagonistas nos receptores μ, δ e κ	Antagoniza rapidamente todos os efeitos opioides	Overdose de opioides	Duração de 1 a 2 horas (pode haver necessidade de repetição da dose no tratamento da superdosagem) • *Efeitos tóxicos*: Precipita uma síndrome de abstinência em usuários dependentes
• *Naltrexona, nalmefeno: Semelhantes à naloxona, porém com duração de ação mais longa (10+h); a naltrexona é usada em programas de manutenção e pode bloquear os efeitos da heroína por até 48 horas; a naltrexona é também usada no tratamento da dependência de álcool e nicotina; quando associada a bupropiona, pode ser efetiva em programas de perda de peso*				
• *Alvimopana, brometo de metilnaltrexona: Antagonistas potentes dos receptores μ com pouca entrada no sistema nervoso central; podem ser usados no tratamento da constipação intestinal grave, induzida por opioides, sem precipitação de síndrome de abstinência*				
OUTROS ANALGÉSICOS USADOS NA DOR DE INTENSIDADE MODERADA				
• Tapentadol	μ-agonista moderado, inibidor forte do NET	Analgesia	Dor moderada	Duração de 4 a 8 horas • *Efeitos tóxicos*: Cefaleia, náuseas e vômitos, possível dependência
• Tramadol	Efeitos mistos: μ-agonista fraco, inibidor moderado do SERT, inibidor fraco do NET	Analgesia	Dor moderada adjuvante dos opioides nas síndromes de dor crônica	Duração de 4 a 6 horas • *Efeitos tóxicos*: Crises convulsivas • risco de síndrome serotoninérgica

NET, transportador de recaptação de norepinefrina; SERT, transportador de recaptação de serotonina.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



ANALGÉSICOS OPIOIDES

Acetato de levometadil
Oral: solução de 10 mg/mL. Nota: Fármaco-órfão aprovado apenas para tratamento da adicção de narcóticos

Alfentanil
Parenteral: 0,5 mg/mL para injeção

Buprenorfina
Oral: comprimidos sublinguais de 2, 8 mg
Transdérmica: taxa de liberação de 5, 10, 20 mcg/h para um adesivo/semana
Parenteral: 0,3 mg/mL para injeção

Butorfanol
Parenteral: 1, 2 mg/mL para injeção
Nasal: *spray* nasal de 10 mg/mL

Codeína (sulfato ou fosfato)
Oral: comprimidos de 15, 30, 60 mg; solução de 15 mg/mL
Parenteral: 15, 30 mg/mL para injeção

Fentanila
Parenteral: 50 mcg/mL para injeção
Sistema Transdérmico de Fentanila: liberação de 12,5; 25; 50; 75; 100 mcg/h
Fentanila Bucal: pastilha oral (*lozenge*) de 100, 200, 400, 600, 800 mcg
Fentanila Actiq: pastilhas em bastão (*lozenge on a stick*) de 200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 mcg
Sistema de Fentanila Iontoforético Transdérmico Controlado pelo Paciente: 40 mcg por dose para liberação

Hidromorfona
Ora: comprimidos de 2, 8 mg; líquido de 1 mg/mL
Parenteral: 1, 2, 4, 10 mg/mL para injeção

Levorfanol
Oral: comprimidos de 2 mg
Parenteral: 2 mg/mL para injeção

Meperidina
Oral: comprimidos de 50, 100 mg; xarope de 50 mg/5 mL
Parenteral: 10, 25, 50, 75, 100 mg por dose para injeção

Metadona
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos dispersíveis de 40 mg; soluções de 1, 2, 10 mg/mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Nalbufina
Parenteral: 10, 20 mg/mL para injeção

Oxicodona (genérico)
Oral: comprimidos, cápsulas de 5, 10, 15, 20, 30 mg; soluções de 1, 20 mg/mL
Oral de liberação prolongada: comprimidos de 10, 20, 40, 80 mg

Oximorfona
Parenteral: 1, 1,5 mg/mL para injeção
Retal: supositórios de 5 mg

Pentazocina
Oral: ver associações
Parenteral: 30 mg/mL para injeção

Remifentanila
Parenteral: 1, 2, 5 mg em pó para reconstituição de injeção

Sulfato de morfina
Oral: comprimidos de 15, 30 mg; cápsulas de 15, 30 mg; solução de 10, 20, 100 mg/mL
Comprimidos orais de liberação prolongada: comprimidos de 15, 30, 60, 100, 200 mg
Cápsulas orais de liberação controlada: cápsulas de 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 mg
Cápsulas orais de liberação extensa (sulfato de morfina/cloridrato de naltrexona): 20/0,8; 30/1,2; 50/2; 60/2,4; 80/3,2; 100/4 mg
Parenteral: 0,5; 1, 2, 4, 5, 8, 10, 15, 25, 50 mg/mL para injeção
Retal: supositórios de 5, 10, 20, 30 mg

Sulfentanila
Parenteral: 50 mcg/mL para injeção

OUTROS ANALGÉSICOS

Tapentadol
Oral: comprimidos de 50, 75, 100 mg

Tramadol
Oral: comprimidos de 50 mg; comprimidos de liberação prolongada de 100, 200, 300 mg

Ziconotida
Intratecal: 25, 100 mcg/mL para bomba programável

ASSOCIAÇÕES ANALGÉSICAS[2]

Codeína/paracetamol
Oral: comprimidos ou cápsulas com 15, 30, 60 mg de codeína mais 300 ou 325 mg de paracetamol; comprimidos de 12 mg de codeína mais 120 mg de paracetamol

Codeína/ácido acetilsalicílico
Oral: comprimidos de 30, 60 mg de codeína mais 325 mg de ácido acetilsalicílico

Hidrocodona/paracetamol
Oral: comprimidos de 2,5; 5; 7,5 mg de hidrocodona mais 500 ou 650 mg de paracetamol

Hidrocodona/Ibuprofeno
Oral: 7,5 mg de hidrocodona mais 200 mg de ibuprofeno

Oxicodona/paracetamol
Oral: comprimidos de 5 mg de oxicodona mais 325 ou 500 mg de paracetamol
Nota: O paracetamol em alta dose tem o potencial de produzir hepatotoxicidade com uso repetido

Oxicodona/ácido acetilsalicílico
Oral: 4,9 mg de oxicodona mais 325 mg de ácido acetilsalicílico

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Alvimopana
Oral: cápsulas de 12 mg

Metilnaltrexona
Parenteral: 12 mg/0,6 mL para injeção

Nalmefeno
Parenteral: 0,1; 1 mg/mL para injeção

Naloxona
Parenteral: 0,4; 1 mg/mL; 0,02 mg/mL (para uso neonatal) para injeção

Naltrexona
Oral: comprimidos de 50 mg
Parenteral: Suspensão de 380 mg para injeção

ANTITUSSÍGENOS

Codeína

Oral: comprimidos de 15, 30, 60 mg; constituinte de muitos xaropes de marca comercial[2]

Dextrometorfano

Oral: pastilhas de 5, 7,5 mg: xarope de 7,5; 10; 15; 30 mg/5 mL; líquido de ação prolongada de 30 mg; constituinte de muitos xaropes de marca registrada[2]

[1] As preparações de opioides antidiarreicos estão relacionadas no Capítulo 62.

[2] Há dúzias de produtos de associação; apenas alguns dos mais prescritos estão listados aqui. Os produtos de associação com codeína, disponíveis em várias potências, estão habitualmente designados por número 2 (15 mg de codeína), 3 (30 mg de codeína) e 4 (60 mg de codeína). Os médicos que prescrevem esses fármacos devem estar atentos para o possível perigo de lesão renal ou hepática provocada por paracetamol, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides contidos nessas associações analgésicas.

REFERÊNCIAS

Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia. Anesthesiology 2006; 104:570.

Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Eng J Med 2008;359:715.

Basbaum AI et al.: Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139:267.

Basbaum AI, Jessel T: The perception of pain. In: Kandel ER et al. (editors): *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Benedetti C, Premuda L: The history of opium and its derivatives. In: Benedetti C et al. (editors): *Advances in Pain Research and Therapy,* vol 14. Raven Press, 1990.

Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW: Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:557.

Chu LF, Angst MS, Clark D: Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 2008;24:479.

Curran MP et al.: Alvimopan. Drugs 2008;68:2011.

Dahan A et al.: Sex-specific responses to opiates: Animal and human studies. Anesth Analg 2008;107:83.

Davis MP, Walsh D: Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer 2001;9:73.

Ferner RE, Daniels AM: Office-based treatment of opioid-dependent patients. N Engl J Med 2003;348:81.

Ferrante FM: Principles of opioid pharmacotherapy: Practical implications of basic mechanisms. J Pain Symptom Manage 1996;11:265.

Fields HL, Basbaum AI: Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R (editors): *Textbook of Pain.* Churchill Livingstone, 1999.

Fillingim RB, Gear RW: Sex differences in opioid analgesia: Clinical and experimental findings. Eur J Pain 2004;8:413.

Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA: Effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and L-methadone-induced antinociception in mice. J Pain 2005;6:425.

Goldman D, Barr CS: Restoring the addicted brain. N Engl J Med 2002;347:843.

Joly V et al.: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology 2005;103:147.

Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001;413:203.

Kalso E et al.: No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Pain 2002;98:269.

Kiefer BL: Opioids: First lessons from knockout mice. Trends Pharmacol Sci 1999;20:19.

Kim JA et al.: Morphine-induced receptor endocytosis in a novel knockin mouse reduces tolerance and dependence. Curr Biol 2008;18:129.

King T et al.: Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. Pain 2005;116:276.

Lai J et al.: Pronociceptive actions of dynorphin via bradykinin receptors. Neurosci Lett 2008;437:175.

Lambert DG: The nociceptin/orphanin FQ receptor: A target with broad therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2008;7:694.

Laughlin TM, Larson AA, Wilcox GL: Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. J Pharmacol Exp Ther 2001;299:6.

Liaw WI et al.: Distinct expression of synaptic NR2A and NR2B in the central nervous system and impaired morphine tolerance and physical dependence in mice deficient in postsynaptic density-93 protein. Mol Pain 2008;4:45.

McGaraughty S, Heinricher MM: Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. Pain 2002;96:153.

Mercadante S, Arcuri E: Opioids and renal function. J Pain 2004;5:2.

Meunier J, Mouledous L, Topham CM: The nociceptin (ORL1) receptor: Molecular cloning and functional architecture. Peptides 2000;21:893.

Mitchell JM, Basbaum AI, Fields HL: A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. Nat Neurosci 2000;3:47.

Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010;363: 1981.

Pan YX: Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: Alternate pre-mRNA splicing and promoters. DNA Cell Biol 2005;24:736.

Reimann F et al.: Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:5148.

Reynolds SM et al.: The pharmacology of cough. Trends Pharmacol Sci 2004;25:569.

Rittner HL, Brack A, Stein C: Pain and the immune system. Br J Anaesth 2008;101:40.

Skarke C, Geisslinger G, Lotsch J: Is morphine-3-glucuronide of therapeutic relevance? Pain 2005;116:177.

Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000;27:524.

Smith MT: Differences between and combinations of opioids revisited. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:596.

Stein C, Schafer M, Machelska H: Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. Nat Med 2003;9:1003.

Vanderah TW et al.: Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: Descending facilitation and spinal dynorphin. Pain 2001;92:5.

Waldhoer M et al.: A heterodimer-selective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimers. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:9050.

Wang Z et al.: Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. J Neurosci 2001;21:1779.

Wild JE et al.: Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract 2010;10:416.

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O: Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2001;81:299.

Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. Science 2000;288:1765.

Zhao GM et al.: Profound spinal tolerance after repeated exposure to a highly selective mu-opioid peptide agonist: Role of delta-opioid receptors. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:188.

Zubieta JK et al.: Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 2001;293:311

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Neste caso, o tratamento da dor intensa deve consistir na administração de um potente analgésico opioide intravenoso, como a morfina, a hidromorfona ou a fentanila. Espera-se que o paciente necessite de reavaliação frequente da intensidade da dor e do aparecimento de efeitos colaterais potenciais antes da administração de uma dose adicional de analgésico opioide. Tendo em vista a história de doença pulmonar, o paciente também corre risco aumentado de desenvolver depressão respiratória. Uma avaliação frequente do nível de consciência, frequência respiratória, saturação de oxigênio fracional e outros parâmetros vitais auxiliam a alcançar a meta de alívio da dor, minimizando a depressão respiratória. Deve-se evitar, se possível, o uso concomitante de agentes sedativos, como benzodiazepínicos, os quais devem ser administrados apenas com muita cautela.

CAPÍTULO

32

Drogas de uso abusivo

Christian Lüscher, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um contador aposentado começou a apresentar tremor e lentidão dos movimentos. Teve estabelecido o diagnóstico de doença de Parkinson aos 67 anos de idade. Naquela época, o neurologista prescreveu levodopa para restaurar os níveis de dopamina. Dois anos mais tarde, os sintomas motores começaram a flutuar, e acrescentou-se ao tratamento um agonista dos receptores de dopamina, o ropinirol.* Alguns meses depois, o paciente desenvolveu um forte interesse por jogos de azar; começou a comprar bilhetes de loteria e, em seguida, passou a frequentar quase diariamente um cassino. Ele escondeu essa atividade até perder mais de 100.000 dólares. Quando consultou o médico, há 5 semanas, o ropinirol foi substituído por um inibidor de monoaminoxidase. A partir de então, o paciente relatou o desaparecimento de seu interesse pelo jogo. Existe alguma ligação entre o tratamento com agonista da dopamina e o vício pelo jogo?

As drogas são usadas de modo abusivo (utilizadas de maneiras não aprovadas medicamente) por sua capacidade de causar fortes sensações de euforia ou alterar a percepção. Entretanto, a exposição repetida provoca alterações adaptativas disseminadas no cérebro. Em consequência, o uso de substâncias pode tornar-se compulsivo — constituindo a marca da adicção.

■ NEUROBIOLOGIA BÁSICA DO USO ABUSIVO DE DROGAS

DEPENDÊNCIA *VERSUS* ADICÇÃO

As pesquisas neurobiológicas recentes levaram à separação conceitual e mecanicista de "dependência" e "adicção". O termo mais antigo "dependência física" é, hoje, designado como **dependência**, enquanto a "dependência psicológica" é mais simplesmente denominada **adicção**.

Toda droga com potencial de adicção causa seu próprio espectro característico de efeitos agudos, porém todas compartilham a capacidade de induzir fortes sensações de euforia e recompensa. Com exposição repetida, as drogas que provocam adicção induzem alterações adaptativas, como tolerância (i.e., escalonamento da dose para manutenção do efeito). Quando a droga de uso abusivo não está mais disponível, os sinais de abstinência tornam-se aparentes. Uma associação desses sinais, designada como **síndrome de abstinência**, define a *dependência*. A dependência nem sempre é um correlato do uso abusivo de drogas — ela também pode ocorrer com muitas classes de fármacos não psicoativos, como, por exemplo, vasoconstritores simpatomiméticos e broncodilatadores, bem como vasodilatadores de nitrato orgânico. Por sua vez, a *adicção* consiste no uso compulsivo e recorrente da droga, a despeito das consequências negativas, algumas vezes deflagrado por desejos compulsivos que ocorrem em resposta a indícios contextuais (ver Quadro: Estudos com animais sobre adicção). Embora ocorra invariavelmente dependência com exposição crônica, apenas uma pequena porcentagem de indivíduos irá desenvolver um hábito, perder o controle ou se tornar adicto. Por exemplo, poucos pacientes tratados com opioides como analgésicos desejam o fármaco após a sua interrupção. Apenas uma pessoa em cada seis torna-se drogadita no decorrer de um período de 10 anos após o primeiro uso de cocaína. Em contrapartida, a recidiva é muito comum nos adictos após uma abstinência bem-sucedida quando, por definição, não são mais dependentes.

DROGAS QUE PROVOCAM ADICÇÃO AUMENTAM O NÍVEL DE DOPAMINA: REFORÇO

Para compreender as alterações a longo prazo induzidas por drogas de uso abusivo, é necessário identificar seus alvos moleculares e celulares iniciais. Uma combinação de abordagens em animais e em seres humanos, incluindo exames de imagens funcionais, revelou que o sistema dopaminérgico mesolímbico

* O tratamento da doença de Parkinson é discutido no Capítulo 28.

Estudos com animais sobre adicção

Muitos dos avanços recentes na pesquisa de adicção tornaram-se possíveis em virtude do uso de estudos animais. Como as drogas de uso abusivo não são apenas recompensadoras, mas também reforçadoras, um animal aprende determinado comportamento (p. ex., pressionar uma alavanca) quando associado à administração de uma droga. Nesse paradigma de autoadministração, o número de vezes que o animal pressionar a alavanca para obter uma única dose reflete a força do reforço e, portanto, constitui uma medida das propriedades de recompensa de uma droga. A observação de sinais de abstinência específicos em roedores (p. ex., pulos de fuga ou sacudidas de "cachorro molhado" após a interrupção abrupta da administração crônica de morfina) possibilita a quantificação da dependência. Tem sido difícil desenvolver testes comportamentais para adicção nos roedores, e, até o momento, nenhum teste conseguiu capturar por completo a complexidade da doença; entretanto, é possível modelar componentes essenciais da adicção, monitorando, por exemplo, a sensibilização comportamental e a preferência condicionada por determinado local. No primeiro teste, observa-se um aumento da atividade locomotora com a exposição intermitente à substância. No segundo teste, avalia-se a preferência por determinado ambiente associado à exposição à substância, medindo-se o tempo que um animal permanece no compartimento onde a substância foi recebida, em comparação com o período em que fica no compartimento onde foi injetada apenas soro fisiológico (preferência condicionada ao local). Ambos os testes compartilham uma sensibilidade a efeitos condicionados a um estímulo das drogas de adicção. Exposições subsequentes ao ambiente na ausência da droga levam à extinção da preferência pelo local, a qual pode ser restabelecida com uma pequena dose da droga ou a apresentação de um estímulo condicionado. Essas alterações persistentes servem como modelo de recidiva e foram ligadas à plasticidade sináptica da transmissão excitatória na área tegmental ventral, núcleo *accumbens* e córtex pré-frontal (ver também o Quadro: Hipótese dopaminérgica da adicção). Achados recentes sugerem que a autoadministração prolongada de cocaína leva a comportamentos em ratos que se assemelham estreitamente à adicção em seres humanos. Esses "ratos adictos" são muito motivados a procurar cocaína, continuam procurando a droga mesmo quando esta não está mais disponível e autoadministram cocaína, apesar das consequências negativas, como choque elétrico no pé. Esses achados sugerem que a adicção é uma doença que não respeita os limites das espécies.

constitui o principal alvo das drogas de uso abusivo. Esse sistema origina-se na **área tegmental ventral (VTA)**, uma minúscula estrutura na extremidade do tronco encefálico, que se projeta para o **núcleo *accumbens***, para a amígdala, para o hipocampo e para o córtex pré-frontal (Figura 32-1). Os neurônios de projeção da VTA são, em sua maioria, produtores de dopamina. Quando os neurônios de dopamina da VTA começam a disparar em salvas, ocorre liberação de grandes quantidades de dopamina no núcleo *accumbens* e no córtex pré-frontal. Estudos iniciais realizados em animais, emparelhando a estimulação elétrica da VTA com respostas operantes (i.e., pressionar uma alavanca), que resulta em forte reforço, estabeleceram o papel central do sistema dopaminérgico mesolímbico no processo de recompensa. A aplicação direta de drogas na VTA também atua como poderoso reforço, e a administração sistêmica de drogas de uso abusivo provoca liberação de dopamina. Até mesmo a ativação seletiva dos neurônios dopaminérgicos é suficiente para induzir alterações comportamentais normalmente observadas com drogas que provocam adicção. Essas intervenções muito seletivas utilizam métodos optogenéticos. Camundongos com liberdade de movimentação são expostos a uma luz azul por meio de condutores de luz para ativar a rodopsina do canal, um canal de cátions regulado pela luz, artificialmente expresso em neurônios dopaminérgicos.

Como regra, todas as drogas de adicção ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico. O significado desse aumento da dopamina no que concerne ao comportamento ainda é debatido. Uma hipótese atraente sustenta que a dopamina mesolímbica codifica a diferença entre recompensa esperada e recompensa real, constituindo, assim, um forte sinal de aprendizagem (ver Quadro: Hipótese dopaminérgica da adicção).

Como cada droga de adicção possui um alvo molecular específico que desencadeia mecanismos celulares distintos para ativar o sistema mesolímbico, podem ser distinguidas três classes: um primeiro grupo **liga-se a receptores acoplados à proteína G_{io}**; um segundo grupo interage com os **receptores ionotrópicos** ou **canais iônicos**, e um terceiro grupo tem como alvo o **transportador de dopamina** (Tabela 32-1 e Figura 32-2). Os receptores acoplados à proteína G (GPCR) da família G_{io} inibem os neurônios por meio de hiperpolarização pós-sináptica e regulação pré-sináptica da liberação do transmissor. Na VTA, a ação dessas substâncias é observada preferencialmente nos neurônios de ácido γ-aminobutírico (GABA), que atuam como interneurônios inibitórios locais. As drogas de adicção que se ligam aos receptores ionotrópicos e aos canais iônicos podem exercer efeitos combinados sobre os neurônios dopaminérgicos e GABA, provocando aumento de liberação da dopamina. Finalmente, as drogas de adicção que interferem nos transportadores de monoamina bloqueiam a recaptação ou estimulam a liberação não vesicular de dopamina, provocando acúmulo de dopamina extracelular nas estruturas-alvo. Como os neurônios da VTA também expressam transportadores somatodendríticos, que normalmente depuram a dopamina liberada pelos dendritos, as substâncias de classe III também aumentam os níveis de dopamina na VTA. Embora as substâncias dessa classe afetem os transportadores de outras monoaminas (norepinefrina, serotonina), a ação sobre o transportador dopaminérgico continua sendo central para a adicção. Isso é compatível com as observações de que os antidepressivos que bloqueiam a captação de serotonina e de norepinefrina (noradrenalina), mas não a da dopamina, não causam adicção, mesmo após uso prolongado.

DEPENDÊNCIA: TOLERÂNCIA E ABSTINÊNCIA

Com exposição crônica a drogas de adicção, o cérebro demonstra sinais de adaptação. Por exemplo, se a morfina for usada a

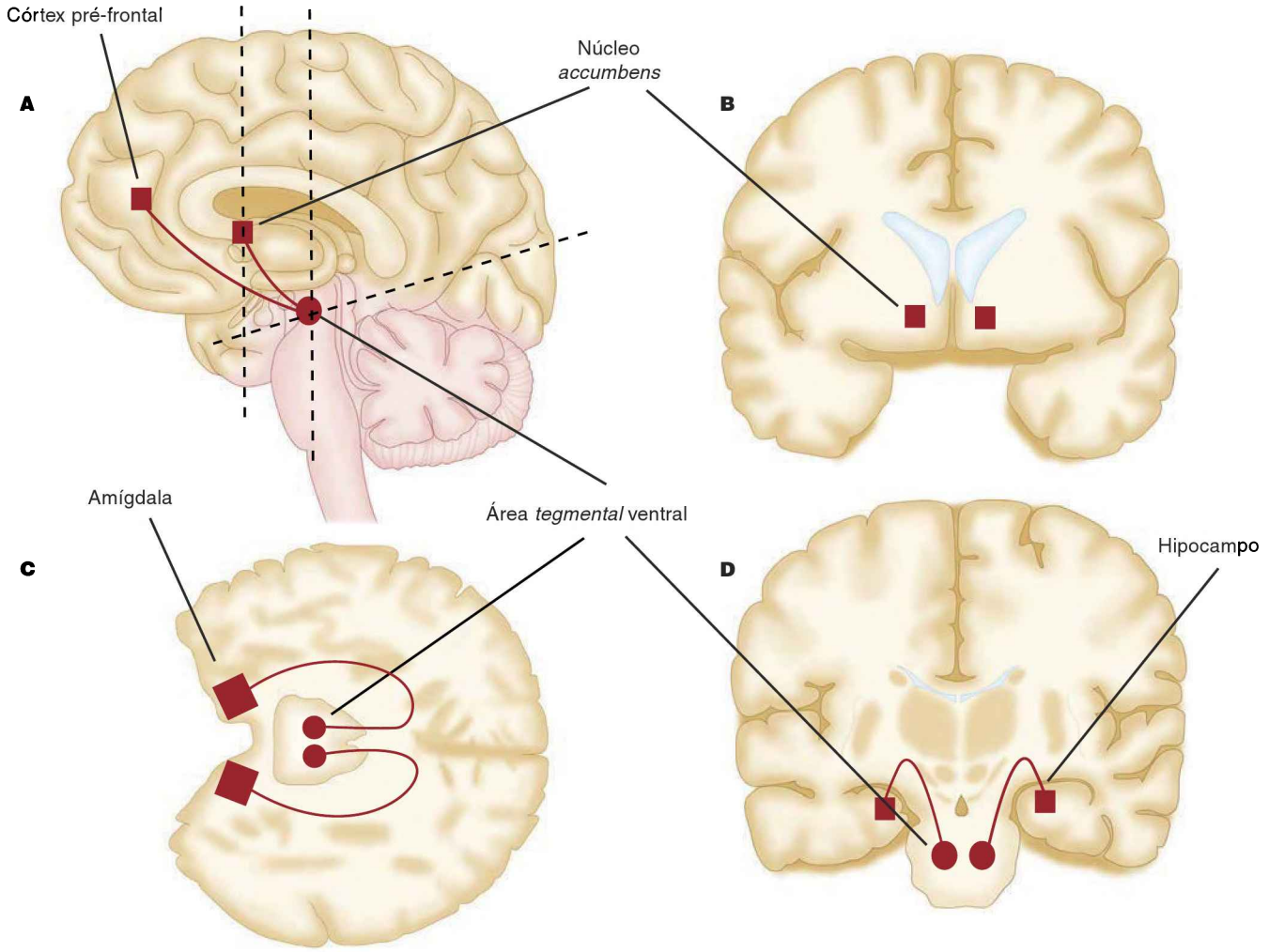


FIGURA 32-1 Principais conexões do sistema dopaminérgico mesolímbico no cérebro. Diagrama esquemático de cortes do cérebro, ilustrando que as projeções dopaminérgicas originam-se na área tegmental ventral e têm como alvo o núcleo *accumbens*, o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo. As linhas tracejadas no corte sagital indicam onde foram feitos os cortes horizontal e coronal.

intervalos curtos, a dose precisa ser progressivamente aumentada no decorrer de vários dias para se manterem os efeitos analgésicos ou de recompensa. Esse fenômeno é denominado tolerância. Pode tornar-se um grave problema, devido aos efeitos colaterais crescentes — por exemplo, depressão respiratória —, que não apresentam tanta tolerância e que podem levar à morte por superdosagem.

A tolerância a opioides pode ser causada pela redução da concentração de um fármaco ou duração de ação mais curta em um sistema-alvo (tolerância farmacocinética). De modo alternativo, pode envolver alterações na função dos receptores de opioides μ (tolerância farmacodinâmica). Com efeito, muitos agonistas dos receptores opioides μ promovem uma acentuada fosforilação dos receptores, que desencadeia o recrutamento da proteína adaptadora, β-arrestina, causando o desacoplamento das proteínas G do receptor e a sua internalização em poucos minutos (ver Capítulo 2). Como isso diminui a sinalização, é tentador explicar a tolerância por esse tipo de mecanismo. Entretanto, a morfina, que induz fortemente tolerância, não recruta a β-arrestina e não consegue promover a internalização do receptor. Em contrapartida, outros agonistas que estimulam a internalização dos receptores com muita eficiência só induzem uma tolerância modesta. Com base nessas observações, foi aventada a hipótese de que a dessensibilização e a internalização dos receptores na verdade protegem a célula da superestimulação. Nesse modelo, a morfina, ao ser incapaz de desencadear a endocitose dos receptores, estimula de modo desproporcional os processos adaptativos, que finalmente produzem tolerância. Embora ainda esteja em fase de investigação, a identidade molecular desses processos pode se assemelhar à daqueles envolvidos na abstinência (ver adiante).

As mudanças adaptativas tornam-se totalmente aparentes uma vez interrompida a exposição a determinada substância. Esse estado, denominado **abstinência**, é observado, em graus variados, após exposição crônica à maioria das substâncias de uso abusivo. A abstinência de opioides nos seres humanos é particularmente forte (descrita adiante). Estudos realizados em roedores contribuíram bastante para a compreensão dos mecanismos neurais e moleculares subjacentes à dependência. Por exemplo, sinais de dependência, bem como analgesia e recompensa, são abolidos em camundongos nocaute que carecem do receptor opioide μ, mas não em camundongos que carecem de outros receptores opioides (δ, κ). Embora a ativação do opioide μ a princípio iniba fortemente a adenilciclase, essa inibição torna-se mais fraca depois de

Hipótese dopaminérgica da adicção

Na versão mais antiga da hipótese descrita nesse capítulo, acreditava-se que a dopamina mesolímbica era o correlato neuroquímico do prazer e da recompensa. Entretanto, na última década, evidências experimentais levaram a várias revisões. A liberação fásica da dopamina pode, em verdade, codificar o *erro de previsão* da recompensa, em lugar da recompensa em si. Essa distinção baseia-se nas observações pioneiras feitas em macacos de que os neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (VTA) são ativados de maneira mais eficiente por uma recompensa (p. ex., algumas gotas de suco de fruta) que não é antecipada. Quando o animal aprende a prever a ocorrência de uma recompensa (p. ex., associando-a a um estímulo, como um som), os neurônios dopaminérgicos cessam de responder à recompensa em si (suco), mas aumentam a sua frequência de disparo quando ocorre o estímulo condicionado (som). Por fim, se a recompensa for prevista, mas não recebida (som, porém sem suco), os neurônios dopaminérgicos são inibidos abaixo de sua atividade basal e tornam-se silenciosos. Em outras palavras, o sistema mesolímbico efetua uma varredura contínua da situação de recompensa. Ele aumenta sua atividade quando a recompensa é maior do que o esperado e deixa de ser ativo no caso oposto, codificando, assim, o erro de previsão da recompensa.

Em condições fisiológicas, o sinal dopaminérgico mesolímbico poderia representar um sinal de aprendizagem, responsável pelo reforço da adaptação comportamental construtiva (p. ex., aprender a pressionar uma alavanca para obter alimento). As drogas que levam à adicção, ao aumentarem diretamente a dopamina, devem gerar um sinal de aprendizagem forte, porém inapropriado, desviando, assim, o sistema de recompensa e levando a um reforço patológico. Em consequência, o comportamento torna-se compulsivo, isto é, as decisões não são mais planejadas e não estão sob controle, porém automáticas, o que constitui a característica essencial da adicção.

Essa hipótese atraente foi contestada, com base na observação de que alguma recompensa e aprendizagem relacionada com a substância ainda é possível na ausência de dopamina. Outra observação intrigante é a de que os camundongos geneticamente modificados para não ter o alvo molecular primário da cocaína, o transportador de dopamina DAT, ainda se autoadministram a droga. Apenas quando transportadores de outras aminas biogênicas também são "eliminados" é que a cocaína perde por completo as suas propriedades de recompensa. Todavia, em camundongos $DAT^{-/-}$, em que os níveis basais de dopamina sináptica estão elevados, a cocaína ainda resulta em aumento da liberação de dopamina, presumivelmente devido à capacidade de outros transportadores de monoaminas sensíveis à cocaína (NET, SERT) removerem dopamina. Quando se administra cocaína, esses transportadores também são inibidos, e ocorre novamente aumento da dopamina. Em consequência dessa substituição entre transportadores de monoaminas, a fluoxetina (um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, ver Capítulo 30) torna-se drogaditiva nos camundongos $DAT^{-/-}$. Esse conceito é corroborado por evidências mais recentes mostrando que a supressão do sítio de ligação da cocaína no DAT deixa os níveis basais de dopamina inalterados, porém anula o efeito de recompensa da cocaína.

A hipótese dopaminérgica de adicção também foi desafiada pela observação de que estímulos importantes não recompensadores (em verdade, até mesmo aversivos e, portanto, reforçadores negativos) também ativam uma subpopulação de neurônios dopaminérgicos na VTA. Alguns dos neurônios ativados por estímulos aversivos liberam de fato a dopamina, enquanto a maioria dos neurônios dopaminérgicos é, na realidade, inibida por estímulos aversivos. Esses achados recentes sugerem que, paralelamente ao sistema de recompensa, um sistema de aprendizagem de aversão origina-se na VTA.

Independentemente dos vários papéis da dopamina em condições fisiológicas, todas as substâncias de adicção aumentam de modo significativo a sua concentração nas estruturas-alvo da projeção mesolímbica. Isso sugere que os níveis elevados de dopamina podem, na verdade, estar na origem das alterações adaptativas subjacentes à dependência e adicção, um conceito atualmente sustentado por novas técnicas que possibilitam o controle da atividade dos neurônios dopaminérgicos *in vivo*. Com efeito, determinadas manipulações que impulsionam uma atividade sustentada dos neurônios dopaminérgicos da VTA provocam as mesmas adaptações celulares e alterações comportamentais normalmente observadas com exposição a drogas de adicção.

vários dias de exposição repetida. A diminuição da inibição da adenilciclase decorre de uma contra-adaptação do sistema enzimático durante a exposição à droga que resulta em superprodução de AMPc durante a abstinência subsequente. Existem vários mecanismos para essa resposta compensatória à adenilciclase, incluindo a suprarregulação da transcrição da enzima. Por sua vez, as concentrações aumentadas de AMPc ativam com força o fator de transcrição, a proteína de ligação de elementos de resposta ao AMP cíclico (CREB), com consequente regulação dos genes distais. Desses poucos genes identificados até o momento, um dos mais interessantes é o do ligante de opioide κ endógeno, a dinorfina. Durante a abstinência, os neurônios do núcleo *accumbens* produzem altos níveis de dinorfina, então coliberada com o GABA nos neurônios de projeção da VTA (Figura 32-3). Essas células expressam receptores opioides κ em suas terminações sinápticas e nos dendritos. Em consequência, são inibidas, e a liberação de dopamina é reduzida. Esse mecanismo exemplifica os processos adaptativos desencadeados durante a dependência que podem constituir a base da disforia intensa normalmente observada durante a abstinência.

ADICÇÃO: UMA DOENÇA DE APRENDIZAGEM MAL-ADAPTATIVA

A adicção caracteriza-se por uma alta motivação em obter e usar uma substância, apesar de suas consequências negativas. Com o passar do tempo, o uso da droga torna-se compulsivo ("querer sem gostar"). A adicção é uma doença recalcitrante, crônica, com recidiva persistente, muito difícil de tratar.

TABELA 32-1 Classificação mecanicista das drogas de uso abusivo[1]

Nome	Principal alvo molecular	Farmacologia	Efeitos sobre os neurônios dopaminérgicos (DA)	RR[2]
Drogas que ativam os receptores acoplados à proteína G				
Opioides	μ-OR (G_{io})	Agonista	Desinibição	4
Canabinoides	CB_1R (G_{io})	Agonista	Desinibição	2
Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)	$GABA_B$ (G_{io})	Agonista fraco	Desinibição	?
LSD, mescalina, psilocibina	5-$HT_{2A}R$ (G_q)	Agonista parcial	...	1
Drogas que se ligam a receptores ionotrópicos e canais iônicos				
Nicotina	nAChR ($\alpha_2\beta_2$)	Agonista	Excitação	4
Álcool	$GABA_AR$, 5-HT_3R, nAChR, NMDAR, canais kir3		Excitação, desinibição (?)	3
Benzodiazepínicos	$GABA_AR$	Modulador positivo	Desinibição	3
Fenciclidina, cetamina	NMDAR	Antagonista	...	1
Drogas que se ligam a transportadores de aminas biogênicas				
Cocaína	DAT, SERT, NET	Inibidor	Bloqueia a captação de DA	5
Anfetamina	DAT, NET, SERT, VMAT	Reverte o transporte	Bloqueia a captação de DA, depleção sináptica	5
Ecstasy	SERT > DAT, NET	Reverte o transporte	Bloqueia a captação de DA, depleção sináptica	?

5-HT_xR, receptor de serotonina; CB_1R, canabinoide 1; DAT, transportador de dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; canais de Kir_3, canais de potássio retificadores internos acoplados à proteína G; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; μ-OR, receptor opioide μ; nAChR, receptor nicotínico de acetilcolina; NET, transportador de norepinefrina; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; SERT, transportador de serotonina; VMAT, transportador vesicular de monoaminas; ? indica dados não disponíveis.

[1] As substâncias são classificadas em uma de três categorias, tendo como alvos receptores acoplados à proteína G, receptores ionotrópicos ou canais iônicos ou transportadores de aminas biogênicas.

[2] RR, risco relativo de adicção; 1 = sem adicção; 5 = com alta adicção.

O problema central reside no fato de que, até mesmo com abstinência bem-sucedida e períodos prolongados sem a droga, os indivíduos adictos correm alto risco de sofrer recidiva. Geralmente, a recidiva é desencadeada por uma das três condições seguintes: reexposição à droga de adicção, estresse ou contexto que relembra o uso anterior da droga. Parece que, quando emparelhado com o uso de drogas, um estímulo neutro pode passar por uma mudança e motivar ("deflagrar") o comportamento relacionado com a adicção. Esse fenômeno pode envolver a plasticidade sináptica nos núcleos-alvo da projeção mesolímbica (p. ex., núcleo *accumbens*). Vários estudos recentes sugerem que o recrutamento do estriado dorsal é

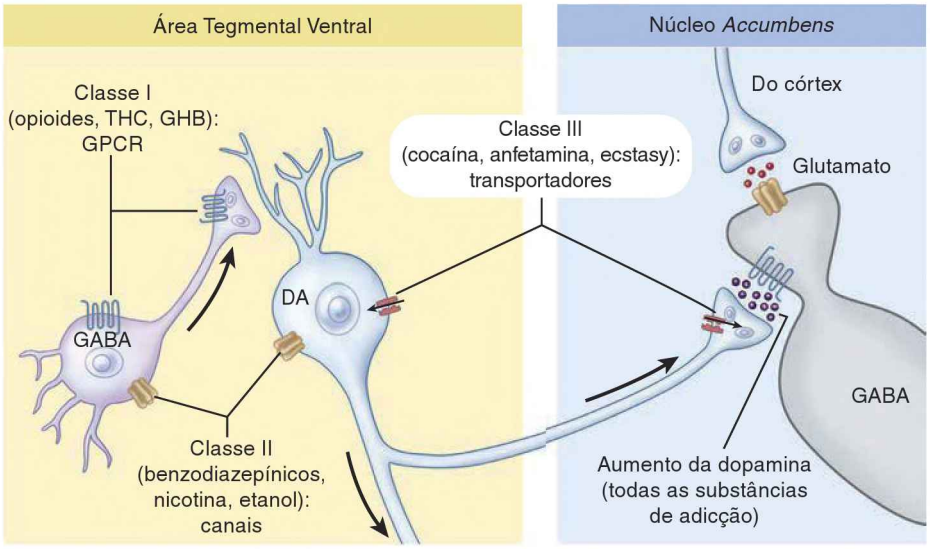


FIGURA 32-2 Classificação neurofarmacológica das substâncias de adicção por alvos primários (ver texto e Tabela 32-1). DA, dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, ácido γ-hidroxibutírico; GPCR, receptores acoplados à proteína G; THC, Δ^9-tetra-hidrocanabinol.

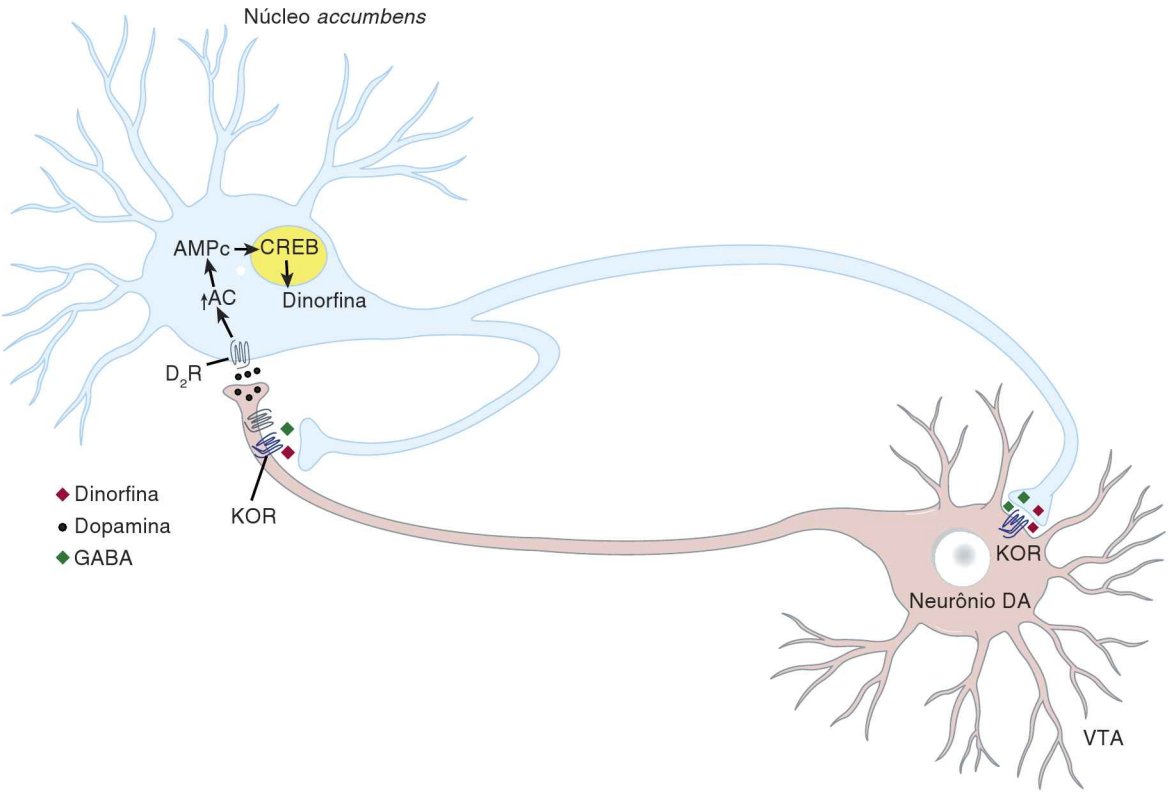


FIGURA 32-3 Suprarregulação mediada por CREB da dinorfina durante a abstinência devido a dependência. A supersensibilização da adenililciclase leva ao aumento da concentração de AMPc em neurônios espinhosos do núcleo *accumbens*. Isso ativa o fator de transcrição CREB, que ativa vários genes, inclusive o da dinorfina. Em seguida, a dinorfina é coliberada com o ácido γ-aminobutírico (GABA), ativando o receptor opioide κ (KOR) localizado nos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (VTA), levando, portanto, à inibição pré e pós-sináptica. D_2R, receptor D_2 de dopamina.

responsável pela compulsão. Esse deslocamento pode depender da plasticidade sináptica no núcleo *accumbens* do estriado ventral, para onde convergem aferentes dopaminérgicos mesolímbicos e glutamatérgicos corticais. Se a liberação de dopamina codificar o erro de previsão da recompensa (ver Quadro: Hipótese dopaminérgica da adicção), a estimulação farmacológica dos sistemas dopaminérgicos mesolímbicos irá gerar um sinal de aprendizagem incomumente forte. Ao contrário das recompensas naturais, as drogas de adicção continuam a aumentar a dopamina, mesmo quando se espera a recompensa. Essa sobreposição do sinal de erro de previsão pode ser responsável pela usurpação dos processos de memória pelas drogas de adicção.

A participação dos sistemas de aprendizagem e memória da adicção também é sugerida por estudos clínicos. Por exemplo, o papel do contexto na recidiva é sustentado pelo relato de que soldados que se viciaram em heroína durante a guerra do Vietnã apresentaram resultados significativamente melhores quando tratados após o seu retorno para casa, em comparação com adictos que permaneceram no ambiente onde haviam usado a substância. Em outras palavras, a fissura pode reaparecer por ocasião da apresentação de indícios contextuais (p. ex., pessoas, lugares ou parafernália da droga). Por conseguinte, as pesquisas atuais focalizam os efeitos das drogas sobre formas associativas de plasticidade sináptica, como potencialização a longo prazo (PLP), que estão subjacentes à aprendizagem e memória (ver Quadro: Plasticidade sináptica e adicção).

Transtornos que não dependem de drogas, como o jogo patológico e a compra compulsiva, compartilham muitas das características clínicas da adicção. Várias linhas de argumentos sugerem que esses transtornos também compartilham os mecanismos neurobiológicos subjacentes. Essa conclusão é sustentada pela observação clínica de que, como efeito colateral da medicação com agonistas da dopamina, pacientes com doença de Parkinson podem se tornar jogadores patológicos (ver "Estudo de caso"). Outros pacientes desenvolvem o hábito de atividades recreativas, como fazer compras, alimentar-se de modo compulsivo ou tornar-se excessivamente envolvidos em atividades sexuais (hipersexualidade). Embora ainda não se disponha de estudos em grande escala, existe uma estimativa de que 1 entre 7 pacientes com parkinsonismo desenvolve um comportamento semelhante à adicção quando tratado com agonistas da dopamina.

Existem grandes diferenças individuais na vulnerabilidade à adicção. Enquanto uma pessoa pode se tornar "viciada" depois de apenas algumas doses, outras são capazes de fazer uso ocasional de uma droga durante toda a sua vida, sem nunca ter dificuldade em parar. Mesmo quando a dependência é induzida por exposição crônica, apenas uma pequena porcentagem dos usuários dependentes evolui para a adicção. Estudos recentes realizados em ratos sugerem que a impulsividade ou a ansiedade excessiva são traços cruciais que representam um risco de adicção. A transição da adicção é determinada por uma combinação de fatores ambientais e genéticos. A hereditariedade da adicção, conforme determinado pela comparação de gêmeos monozigóticos com dizigóticos, é relativamente

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A potencialização a longo prazo (PLP) constitui uma forma de plasticidade sináptica dependente da experiência, que é induzida pela ativação dos receptores de glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Como os receptores NMDA são bloqueados pelo magnésio nos potenciais negativos, a sua ativação requer a liberação concomitante de glutamato (atividade pré-sináptica) em um neurônio receptor despolarizado (atividade pós-sináptica). A atividade pré e pós-sináptica correlacionada aumenta de modo duradouro a eficácia sináptica e desencadeia a formação de novas conexões. Como a associatividade é um componente crítico, a PLP tornou-se um importante mecanismo candidato subjacente à aprendizagem e memória. A PLP pode ser induzida nas sinapses glutamatérgicas do sistema mesolímbico de recompensa e é modulada pela dopamina. Por conseguinte, as drogas de uso abusivo podem interferir na PLP em locais de convergência das projeções de dopamina e glutamato (p. ex., área tegmental ventral [VTA], núcleo *accumbens* ou córtex pré-frontal). É interessante assinalar que a exposição a uma droga de adicção desencadeia uma forma específica de plasticidade sináptica nos aferentes excitatórios (plasticidade sináptica induzida por substâncias) e reduz a inibição mediada pelo receptor $GABA_A$ da VTA. Em consequência, a excitabilidade dos neurônios dopaminérgicos aumenta, as fontes sinápticas de cálcio são alteradas, e as regras para PLP subsequente são invertidas. As manipulações genéticas realizadas em camundongos, que impedem a plasticidade induzida por substância nessa sinapse, também exercem efeitos sobre alterações persistentes dos paradigmas comportamentais associados a drogas, como reinstalação da preferência condicionada do local, sustentando melhor a ideia de que a plasticidade sináptica está envolvida nos componentes da recidiva dependente do contexto.

modesta quanto aos canabinoides, porém muito alta em relação à cocaína. É interessante observar que o risco relativo de adicção (tendência à adicção) (Tabela 32-1) correlaciona-se com a sua hereditariedade, sugerindo que a base neurobiológica da adicção comum a todas as drogas é o que está sendo herdado. Uma análise genômica mais pormenorizada indica que apenas alguns alelos (ou, talvez, até mesmo um único alelo recessivo) precisam funcionar em combinação para produzir o fenótipo. Entretanto, a identificação dos genes envolvidos continua indefinida. Embora alguns genes candidatos específicos de uma substância tenham sido identificados (p. ex., álcool-desidrogenase), as pesquisas futuras também irão focalizar genes implicados nos mecanismos neurobiológicos comuns a todas as drogas associadas à adicção.

DROGAS DE USO ABUSIVO NÃO ASSOCIADAS À ADICÇÃO

Algumas drogas de uso abusivo não levam à adicção. Este é o caso das drogas que alteram a percepção, sem causarem sensações de recompensa e de euforia, como os alucinógenos e os anestésicos dissociativos (Tabela 32-1). Diferentemente das drogas relacionadas com a adicção, cujo principal alvo é o sistema dopaminérgico mesolímbico, esses agentes têm, como alvo principal, os circuitos corticais e talâmicos. Por exemplo, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) ativa o receptor $5\text{-}HT_{2A}$ de serotonina no córtex pré-frontal, aumentando a transmissão glutamatérgica nos neurônios piramidais. Esses aferentes excitatórios provêm sobretudo do tálamo e transportam a informação sensorial de diferentes modalidades, podendo constituir uma ligação com a percepção ampliada. A fenciclidina (PCP) e a cetamina produzem uma sensação de separação entre mente e corpo (razão pela qual são designadas como anestésicos dissociativos) e, em doses mais altas, estupor e coma. O principal mecanismo de ação consiste em inibição dependente do uso dos receptores do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

A classificação dos antagonistas do NMDA como drogas que não causam adicção foi baseada em medições iniciais, as quais, no caso da PCP, foram recentemente questionadas. Com efeito, a pesquisa realizada em animais mostra que a PCP pode aumentar as concentrações mesolímbicas de dopamina e exibe algumas propriedades de reforço em roedores. Os efeitos concomitantes nos sistemas tanto talamocortical quanto mesolímbico também existem no caso de outras drogas de adicção. Podem ser observados sintomas semelhantes à psicose com canabinoides, anfetaminas e cocaína, que refletem seus efeitos nas estruturas talamocorticais. Por exemplo, os canabinoides, além de seus efeitos documentados sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico, também intensificam a excitação nos circuitos corticais por meio da inibição pré-sináptica da liberação de GABA.

Os alucinógenos e os antagonistas de NMDA, mesmo quando não produzem dependência ou adicção, ainda podem exercer efeitos a longo prazo. Podem ocorrer *flashbacks* da percepção alterada vários anos após o uso de LSD. Além disso, o uso crônico de PCP pode causar psicose irreversível semelhante à esquizofrenia.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DAS DROGAS DE USO ABUSIVO

Como todas as drogas de adicção aumentam as concentrações de dopamina nas estruturas-alvo das projeções mesolímbicas, são classificadas com base em seus alvos moleculares e mecanismos subjacentes (Tabela 32-1 e Figura 32-2). O primeiro grupo contém os opioides, **os canabinoides, o ácido γ-hidroxibutírico (GHB)** e **os alucinógenos**, que exercem a sua ação por meio dos receptores acoplados à proteína Gio. O segundo grupo compreende a **nicotina, o álcool, os benzodiazepínicos, os anestésicos dissociativos** e alguns **inalantes**, que interagem com os receptores ionotrópicos ou canais iônicos. O último grupo é constituído pela **cocaína**, por **anfetaminas** e pelo ***ecstasy***, que se ligam aos transportadores de monoaminas. As drogas que não provocam adicção são classificadas utilizando-se os mesmos critérios.

DROGAS QUE ATIVAM OS RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G_{IO}

OPIOIDES

Os opioides podem ter sido as primeiras drogas de uso abusivo (precedendo os estimulantes) e ainda estão entre as drogas mais comumente utilizadas para fins não clínicos.

Farmacologia e aspectos clínicos

Conforme descrito no Capítulo 31, os opioides compreendem uma grande família de agonistas exógenos e endógenos em três receptores acoplados à proteína G: os receptores opioides μ, κ e δ. Embora todos os três receptores estejam acoplados às proteínas G inibitórias (i.e., todos inibem a adenililciclase), apresentam efeitos distintos e, algumas vezes, até mesmo opostos, principalmente devido à expressão específica do tipo celular em todo o cérebro. Por exemplo, na VTA, os receptores opioides μ são seletivamente expressos nos neurônios GABA (que eles inibem), enquanto os receptores opioides κ são expressos nos neurônios dopaminérgicos e os inibem. Isso explica por que os agonistas opioides μ causam euforia, enquanto os agonistas κ induzem disforia.

De acordo com observações recentes, os efeitos de recompensa da morfina estão ausentes em camundongos *nocaute* que carecem de receptores μ, enquanto persistem após ablação de qualquer um dos outros receptores opioides. Na VTA, os opioides μ causam inibição dos interneurônios inibitórios GABAérgicos, levando à desinibição dos neurônios dopaminérgicos.

Os opioides μ de uso abusivo mais comum incluem a **morfina**, a **heroína** (diacetilmorfina, que é rapidamente metabolizada a morfina), a **codeína** e a **oxicodona**. O uso abusivo de **meperidina** é comum entre profissionais de saúde. Todas essas substâncias induzem forte tolerância e dependência. A síndrome de abstinência pode ser muito grave (exceto para a codeína) e consiste em intensa disforia, náuseas ou vômitos, dores musculares, lacrimejamento, rinorreia, midríase, piloereção, sudorese, diarreia, bocejo e febre. Além da síndrome de abstinência, que habitualmente não dura mais do que alguns dias, os indivíduos que receberam opioides como analgésicos só raras vezes desenvolvem adicção. Em contrapartida, quando tomados para fins recreativos, os opioides são altamente drogaditivos. O risco relativo de adicção é de 4 em 5 em uma escala de 1 = sem adicção até 5 = alta adicção.

Tratamento

O antagonista de opioides, **naloxona**, reverte os efeitos de uma dose de morfina ou de heroína em alguns minutos. Isso pode salvar a vida em caso de superdosagem (ver Capítulos 31 e 58). A administração de naloxona também provoca síndrome de abstinência aguda (abstinência precipitada) em um indivíduo dependente que recentemente tomou um opioide.

No tratamento da adicção de opioides, um opioide de ação longa (p. ex., **metadona, buprenorfina**) com frequência é usado como substituto do opioide de ação mais curta e mais recompensadora (p. ex., heroína). Na terapia de substituição, a metadona é administrada por via oral, uma vez ao dia, facilitando a sua ingestão supervisionada. Usando-se um agonista parcial (buprenorfina) e um de meia-vida muito mais longa (metadona e buprenorfina) também podem-se ter alguns efeitos benéficos (p. ex., sensibilização mais fraca à droga, que normalmente requer exposições intermitentes), porém é importante perceber que a interrupção abrupta da administração de metadona precipita invariavelmente uma síndrome de abstinência, isto é, o indivíduo submetido à terapia de substituição continua dependente. Alguns países (p. ex., Suíça, Países Baixos) permitem até mesmo a substituição da heroína pela heroína. Um acompanhamento de corte de adictos que recebem injeções de heroína de maneira controlada e que têm acesso a aconselhamento indica que os adictos submetidos à substituição da heroína tiveram uma melhora do estado de saúde e estão mais integrados na sociedade.

CANABINOIDES

Os canabinoides endógenos, que atuam como neurotransmissores, incluem o 2-araquidonil glicerol (2-AG) e a anandamida, ambos os quais se ligam a receptores CB_1. Esses compostos muito lipossolúveis são liberados na membrana somatodendrítica pós-sináptica e difundem-se pelo espaço extracelular para se ligarem aos receptores CB_1 pré-sinápticos, onde inibem a liberação de glutamato ou de GABA. Em virtude dessa sinalização retrógrada, os endocanabinoides são denominados mensageiros retrógrados No hipocampo, a liberação de endocanabinoides a partir dos neurônios piramidais afeta seletivamente a transmissão eliminatória e pode contribuir para a indução da plasticidade sináptica durante a aprendizagem e formação da memória.

Os canabinoides exógenos, como, por exemplo, a maconha, compreendem várias substâncias farmacologicamente ativas que incluem o **Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC)**, uma poderosa substância psicoativa. À semelhança dos opioides, o THC provoca desinibição dos neurônios dopaminérgicos, principalmente por meio da inibição pré-sináptica dos neurônios GABA na VTA. A meia-vida do THC é de cerca de 4 horas. O início dos efeitos do THC após o uso de maconha ocorre em poucos minutos e alcança um máximo depois de 1 a 2 horas. Os efeitos mais proeminentes consistem em euforia e relaxamento. Os usuários também relatam sensações de bem-estar, grandiosidade e percepção alterada da passagem do tempo. Podem ocorrer alterações da percepção dependentes da dose (p. ex., distorções visuais), sonolência, diminuição da coordenação e prejuízo da memória. Os canabinoides também podem criar um estado disfórico e, em casos raros, após o uso de doses muito altas, como, por exemplo, com **haxixe**, resultam em alucinações visuais, despersonalização e episódios psicóticos francos. Outros efeitos do THC, como, por exemplo, aumento do apetite, atenuação das náuseas, diminuição da pressão intraocular e alívio da dor crônica, levaram ao uso dos canabinoides na terapêutica clínica. A justificativa do uso medicinal da maconha foi minuciosamente examinada pelo *Institute of Medicine* (IOM) da *National Academy of Sciences* em seu relato de 1999, *Marijuana & Medicine*. Esse tema continua sendo uma questão controversa, sobretudo devido ao receio de que os canabinoides possam servir como porta de entrada para o consumo de drogas "pesadas" ou causar esquizofrenia em indivíduos com pré-disposição.

A exposição crônica a maconha leva à dependência, que é revelada por uma síndrome de abstinência distinta, porém

discreta e de curta duração, que consiste em inquietação, irritabilidade, agitação discreta, insônia, náuseas e câibras. O risco relativo de adicção é de 2.

O análogo sintético Δ^9-THC, o **dronabinol**, é um agonista canabinoide aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), atualmente comercializado nos EUA e em alguns países da Europa. A **nabilona**, um análogo comercial do Δ^9-THC mais antigo, foi recentemente reintroduzida nos EUA para terapia adjuvante no tratamento da dor crônica. É provável que o sistema canabinoide venha a emergir como importante alvo farmacológico no futuro, em virtude de sua participação aparente em vários efeitos terapeuticamente desejáveis.

ÁCIDO GAMA-HIDROXIBUTÍRICO

O ácido gama-hidroxibutírico (GHB) é produzido durante o metabolismo do GABA, porém a função desse agente endógeno é desconhecida. A farmacologia do GHB é complexa, devido à existência de dois sítios de ligação distintos. A proteína que contém um sítio de ligação de alta afinidade (1 μM) com o GHB foi clonada, porém a sua participação nos efeitos celulares do GHB em concentrações farmacológicas ainda não está bem esclarecida. O sítio de ligação de baixa afinidade (1 mM) foi identificado como o receptor de $GABA_B$. Em camundongos que carecem de receptores de $GABA_B$, mesmo a administração de doses muito altas de GHB não tem nenhum efeito; isso sugere que os receptores de $GABA_B$ constituem os únicos mediadores da ação farmacológica do GHB.

O GHB foi sintetizado pela primeira vez em 1960 e introduzido como anestésico geral. Em virtude de sua estreita margem de segurança e potencial de adicção, não está disponível nos EUA para esse propósito. Entretanto, pode ser prescrito (com regras de acesso restrito) para o tratamento da narcolepsia, visto que o GHB diminui a sonolência diurna e os episódios de cataplexia por um mecanismo que não está relacionado com o sistema de recompensa. Antes de causar sedação e coma, o GHB provoca euforia, intensificação das percepções sensoriais, sensação de proximidade social e amnésia. Em virtude dessas propriedades, tornou-se uma *club drug* popular, conhecida por nomes de rua pitorescos, como "*ecstasy* líquido" (*liquid ecstasy*), "grave prejuízo corporal"* ou "droga do estupro" (*date rape*). Como este último nome sugere, o GHB tem sido utilizado em estupros por ser inodoro e facilmente dissolvido em bebidas. É absorvido com rapidez e alcança uma concentração plasmática máxima dentro de 20 a 30 minutos após a ingestão de uma dose de 10 a 20 mg/kg. A meia-vida de eliminação é de cerca de 30 minutos.

Embora os receptores $GABA_B$ sejam expressos em todos os neurônios da VTA, os neurônios de GABA são muito mais sensíveis ao GHB do que os dopaminérgicos (Figura 32-4). Isso se reflete pela EC_{50}s, que difere em cerca de uma ordem de magnitude, e indica a diferença na eficiência de acoplamento do receptor $GABA_B$ e canais de potássio responsáveis pela hiperpolarização. Como o GHB é um agonista fraco, apenas os neurônios GABA são inibidos nas concentrações normalmente obtidas com uso recreativo. Essa característica pode estar subjacente aos efeitos reforçadores do GHB, podendo constituir a base da adicção da droga. Todavia, com doses mais altas, o GHB também hiperpolariza os neurônios dopaminérgicos, inibindo por completo a liberação de dopamina. Essa inibição da VTA pode, por sua vez, impedir a sua ativação por outras substâncias de adicção e explicar por que o GHB teria alguma utilidade como composto "antidesejo insaciável" (*anticraving*).

* N. de R.T. Trocadilho com a sigla em inglês *Grievous Bodily Harm*.

LSD, MESCALINA E PSILOCIBINA

O LSD, a mescalina e a psilocibina são comumente denominados alucinógenos, em virtude de sua capacidade de alterar a consciência de tal modo que o indivíduo sente coisas que não estão acontecendo. Essas substâncias induzem, de maneira imprevisível, sintomas perceptuais, inclusive distorção de cor e de forma. Manifestações semelhantes à psicose (despersonalização, alucinações, percepção distorcida do tempo) levaram alguns a classificar essas substâncias como psicodomiméticas. Elas também produzem sintomas somáticos (tontura, náuseas, parestesias e visão turva). Alguns usuários relataram uma intensa experiência repetida de efeitos perceptuais (*flashbacks*) de até vários anos após a última exposição à droga.

Os alucinógenos diferem da maioria das outras substâncias descritas neste capítulo, visto que não induzem dependência nem adicção. Entretanto, a exposição repetitiva ainda leva ao rápido desenvolvimento de tolerância (também denominada taquifilaxia). Os animais não se autoadministram alucinógenos, indício de que não os consideram recompensadores. Estudos adicionais mostram que essas substâncias também são incapazes de estimular a liberação de dopamina, sustentando ainda mais a ideia de que apenas as substâncias que ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico levam à adicção. Em vez disso, os alucinógenos aumentam a liberação de glutamato no córtex, presumivelmente aumentando a aferência excitatória do hipotálamo por meio dos receptores de serotonina pré-sinápticos (p. ex., $5HT_{2A}$).

O LSD é um alcaloide do esporão do centeio. Após a sua síntese, o líquido é borrifado em papel mata-borrão ou torrões de açúcar que secam. Quando deglutido, os efeitos psicoativos do LSD aparecem normalmente depois de 30 minutos e duram de 6 a 12 horas. Durante esse tempo, os indivíduos têm a sua capacidade prejudicada para fazer qualquer julgamento racional e entender perigos comuns, de modo que passam a correr risco de acidentes e dano pessoal.

No adulto, a dose típica é de 20 a 30 mcg. O LSD é considerado neurotóxico e, à semelhança da maioria dos alcaloides do esporão do centeio, pode provocar fortes contrações do útero, provocando aborto (ver Capítulo 16).

O principal alvo molecular do LSD e de outros alucinógenos é o receptor $5HT_{2A}$. Este receptor acopla-se a proteínas G do tipo G_q e gera trifosfato de inositol (IP_3), levando à liberação de cálcio intracelular. Embora os alucinógenos e o LSD em particular tenham sido propostos para várias indicações terapêuticas, a sua eficácia nunca foi demonstrada.

DROGAS CUJOS EFEITOS SÃO MEDIADOS VIA RECEPTORES IONOTRÓPICOS

NICOTINA

Em termos de números atingidos, o uso de nicotina excede todas as outras formas de adicção, acometendo mais de 50% de todos

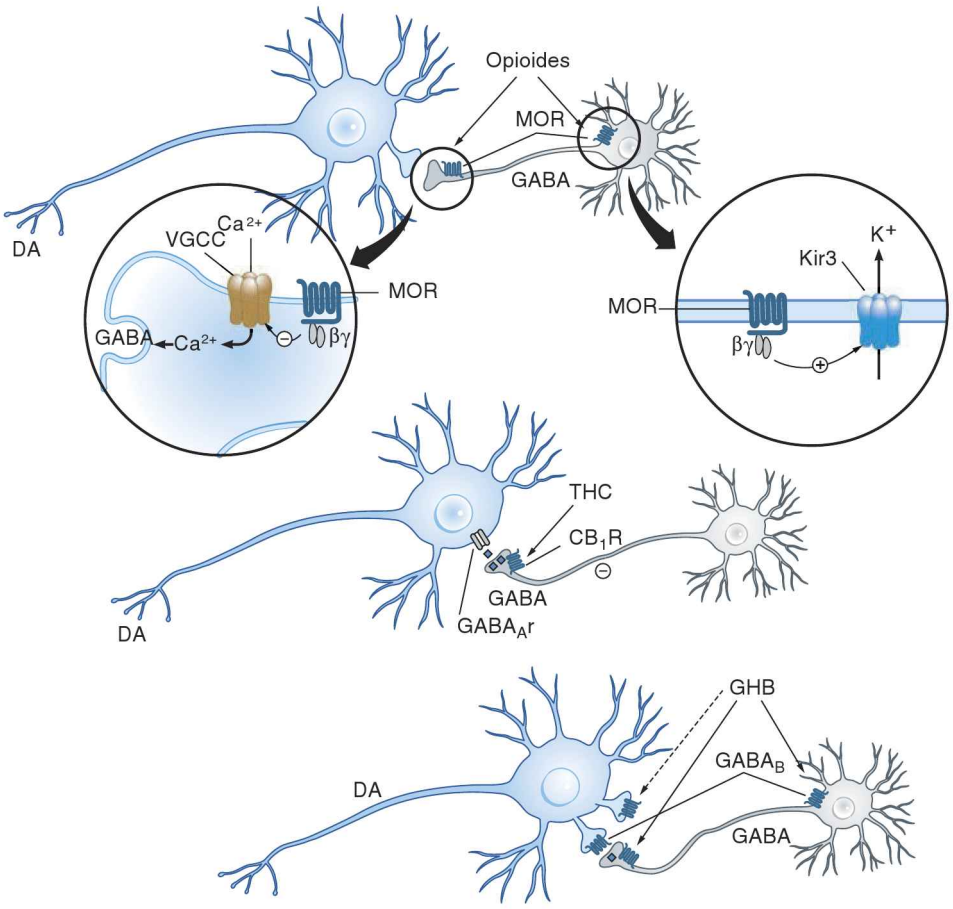


FIGURA 32-4 Desinibição dos neurônios dopaminérgicos (DA) na área tegmental ventral (VTA) através de substâncias que atuam por meio de receptores acoplados à G_{i}. **Parte superior**: Os opioides têm como alvo receptores opioides μ (MOR), na VTA, localizados somente nos neurônios do ácido γ-aminobutírico (GABA). Os MOR são expressos na terminação pré-sináptica dessas células e no compartimento somatodendrítico das células pós-sinápticas. Cada compartimento tem efetores distintos (*detalhes ampliados*). A inibição mediada pela proteína G βγ dos canais de cálcio regulados por voltagem (VGCC) constitui o principal mecanismo na terminação pré-sináptica. Por outro lado, nos dendritos, os MOR ativam os canais de K. **Meio**: O Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC) e outros canabinoides atuam principalmente através de inibição pré-sináptica. **Parte inferior**: O ácido γ-hidroxibutírico (GHB) tem como alvo os receptores $GABA_B$ localizados em ambos os tipos de célula. Entretanto, os neurônios GABA são mais sensíveis ao GHB do que os neurônios DA, resultando em desinibição em concentrações normalmente obtidas com uso recreativo. CB_1R, receptores de canabinoides.

os adultos em alguns países. A exposição à nicotina ocorre principalmente com o fumo de tabaco, que provoca doenças associadas responsáveis por muitas mortes evitáveis. O uso crônico de tabaco mascado e inalado também provoca adicção.

A nicotina é um agonista seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) normalmente ativado pela acetilcolina (ver Capítulos 6 e 7). Com base no aumento do desempenho cognitivo produzido pela nicotina e na associação da demência de Alzheimer com a perda de neurônios de liberação de ACh do núcleo basal de Meynert, acredita-se que os nAChR desempenham um importante papel em muitos processos cognitivos. O efeito da recompensa da nicotina exige a participação da VTA, onde os nAChR estão expressos nos neurônios dopaminérgicos. Quando a nicotina excita os neurônios de projeção, ocorre liberação de dopamina no núcleo *accumbens* e no córtex pré-frontal, satisfazendo, assim, a necessidade de dopamina das drogas de adicção. Um trabalho recente identificou canais que contêm α4β2 na VTA como os nAChR necessários aos efeitos de recompensa da nicotina. Essa afirmação baseia-se na observação de que camundongos *nocaute* com deficiência da subunidade β2 perdem o interesse em se autoadministrar nicotina e que, nesses animais, o comportamento pode ser restaurado pela transfecção *in vivo* da subunidade β2 nos neurônios da VTA. Evidências eletrofisiológicas sugerem que os nAChR homoméricos constituídos exclusivamente de subunidades α7 também contribuem para os efeitos de reforço da nicotina. Esses receptores estão expressos sobretudo em terminações sinápticas de aferentes excitatórios que se projetam para os neurônios dopaminérgicos. Além disso, contribuem para a liberação de dopamina induzida pela nicotina e para as alterações a longo prazo induzidas por drogas relacionadas com adicção (p. ex., potencialização sináptica a longo prazo de aferências excitatórias).

A abstinência da nicotina é discreta em comparação com a abstinência de opioides e envolve irritabilidade e problemas com o sono. Todavia, a nicotina está entre as substâncias com maior potencial de adicção (risco relativo de 4), e a recidiva após tentativa de abandono é muito comum.

Tratamento

O tratamento da adicção de nicotina consiste na administração da própria nicotina em formas que são absorvidas lentamente e

muitos outros farmácos. A nicotina dos cigarros pode ser substituída por nicotina mascada, inalada ou liberada por via transdérmica, retardando, desse modo, a sua farmacocinética e eliminando as inúmeras complicações associadas às substâncias tóxicas encontradas na fumaça do tabaco. Recentemente, dois agonistas parciais dos nAChR contendo $\alpha4\beta2$ foram caracterizados: o extrato vegetal **citisina** e o seu derivado sintético, **vareniclina**. Ambos atuam ao ocuparem os nAChR nos neurônios dopaminérgicos da VTA, impedindo, assim, que a nicotina exerça sua ação. A vareniclina pode comprometer a capacidade de dirigir veículos e tem sido associada à ideação suicida. O antidepressivo **bupropiona** foi aprovado na terapia de abandono da nicotina. É mais efetiva quando associada a terapias comportamentais.

Muitos países baniram o tabagismo em locais públicos para criarem ambientes livres de fumaça. Essa etapa importante não apenas reduz o tabagismo passivo e os perigos do fumo passivo, como também o risco de que ex-fumantes sejam expostos à fumaça, a qual, como indício contextual, pode desencadear recidiva.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são prescritos, em geral, como ansiolíticos e soníferos. Representam um risco moderado de uso abusivo, e isso deve ser ponderado com seus efeitos benéficos. Alguns indivíduos fazem uso abusivo dos benzodiazepínicos em virtude de seus efeitos de euforia, porém tal ocorre, com mais frequência, concomitantemente com outras substâncias, como, por exemplo, para atenuar a ansiedade durante a abstinência de opioides.

Os **barbitúricos**, que precederam os benzodiazepínicos como os sedativo-hipnóticos de uso abusivo mais comum (depois do etanol), são, hoje, raramente prescritos para pacientes ambulatoriais e, por conseguinte, constituem um problema de prescrição farmacológica menos comum do que no passado. Entretanto, as vendas de barbitúricos na rua continuam. O tratamento da abstinência e adicção de barbitúricos é semelhante ao dos benzodiazepínicos.

A dependência de benzodiazepínicos é muito comum, e o diagnóstico de adicção com frequência é omitido. A abstinência dos benzodiazepínicos ocorre poucos dias após a interrupção da medicação e varia em função da meia-vida de eliminação. Os sintomas consistem em irritabilidade, insônia, fonofobia e fotobia, depressão, câimbras musculares e até mesmo convulsões. Geralmente, esses sintomas acabam desaparecendo no decorrer de 1 a 2 semanas.

Os benzodiazepínicos são moduladores positivos do receptor $GABA_A$, aumentando tanto a condutância em um canal único quanto a probabilidade de abertura de canal. Os receptores $GABA_A$ são estruturas pentaméricas, que consistem em subunidades α, β e γ (ver Capítulo 22). Os receptores GABA nos neurônios dopaminérgicos da VTA carecem de $\alpha1$, uma isoforma de subunidade encontrada em neurônios GABA adjacentes (i.e., interneurônios). Devido a essa diferença, as correntes sinápticas unitárias nos interneurônios são maiores do que as do neurônios dopaminérgicos; quando essa diferença é amplificada pelos benzodiazepínicos, os interneurônios tornam-se silenciosos. Não há mais liberação de GABA, e os benzodiazepínicos perdem seus efeitos sobre os neurônios dopaminérgicos, levando, em última análise, à desinibição dos neurônios dopaminérgicos. Por conseguinte, os efeitos de recompensa dos benzodiazepínicos são mediados por receptores $GABA_A$ contendo $\alpha1$, expressos em neurônios da VTA. Os receptores que contêm subunidades $\alpha5$ parecem necessários ao desenvolvimento de tolerância aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, e estudos realizados em seres humanos ligaram os receptores contendo $\alpha5$ à dependência de álcool (o receptor $GABA_A$ também atua como alvo do álcool, ver adiante). Em seu conjunto, surge um quadro que liga os receptores $GABA_A$ que contêm a isoforma da subunidade $\alpha1$ à tendência à adicção. Por conseguinte, os compostos poupadores de $\alpha1$, que no momento ainda estão em fase experimental e não estão aprovados para uso humano, poderão ser eventualmente preferidos no tratamento dos transtornos de ansiedade, devido a seu risco reduzido de induzir adicção.

ÁLCOOL

O álcool (etanol, ver Capítulo 23) é regularmente usado pela maioria da população em muitos países ocidentais. Embora apenas uma minoria se torne dependente e drogadita, o uso abusivo representa um problema de saúde pública muito grave, devido às inúmeras doenças associadas ao alcoolismo.

Farmacologia

A farmacologia do álcool é complexa, e não existe nenhum receptor específico para mediar todos os seus efeitos. Pelo contrário, o álcool altera a função de vários receptores e funções celulares, incluindo os receptores GABA, os canais Kir3/GIRK, a recaptação de adenosina (por meio do transportador de nucleosídeo equilibrativo ENT1), o receptor de glicina, o receptor NMDA e o receptor $5\text{-}HT_3$. Todos, com exceção de ENT1, são receptores ionotrópicos ou canais iônicos. Não se sabe ao certo qual desses alvos é responsável pelo aumento da liberação de dopamina do sistema mesolímbico de recompensa. A inibição do ENT1 provavelmente não é responsável pelos efeitos de recompensa (camundongos deficientes em ENT1 bebem mais do que os controles), mas parece estar envolvida na dependência do álcool por acúmulo de adenosina, estimulação dos receptores de adenosina A_2 e consequente aumento da sinalização de CREB.

A dependência torna-se aparente em 6 a 12 horas após a interrupção do consumo abusivo de álcool como síndrome de abstinência, que pode consistir em tremor (principalmente das mãos), náuseas, vômitos, sudorese excessiva, agitação e ansiedade. Em algumas indivíduos, essa síndrome é acompanhada de alucinações visuais, táteis e auditivas 12 a 24 horas após a suspensão do consumo de álcool. Convulsões generalizadas podem manifestar-se depois de 24 a 48 horas. Por fim, 48 a 72 horas após a suspensão, um delírio por abstinência de álcool (*delirium tremens*) pode tornar-se aparente, em que o indivíduo apresenta alucinações, desorientação e evidências de instabilidade autônoma. O *delirium tremens* está associado a uma taxa de mortalidade de 5 a 15%.

Tratamento

O tratamento da abstinência de etanol é de suporte e baseia-se no uso de **benzodiazepínicos**, com o cuidado de se administrarem compostos como o oxazepam e o lorazepam, que não são tão dependentes do metabolismo hepático quanto a maioria dos outros benzodiazepínicos. Em pacientes nos quais a monitoração não é confiável, e a função hepática é adequada, prefere-se o uso de um benzodiazepínico de ação mais longa, como o clordiazepóxido.

Como no tratamento de todos os problemas de uso abusivo crônico de drogas, deposita-se uma grande confiança nas abordagens psicossociais da adicção de álcool. Isso talvez seja ainda mais importante para o paciente alcoolista, devido à presença ubíqua do álcool em muitos contextos sociais.

O tratamento farmacológico da adicção do álcool é limitado, embora vários compostos, com diferentes objetivos, tenham sido usados. A terapia é discutida no Capítulo 23.

CETAMINA E FENCICLIDINA (PCP)

A cetamina e a fenciclidina (PCP) foram desenvolvidas como anestésicos gerais (ver Capítulo 25), porém apenas a cetamina é ainda usada para essa aplicação. Ambas as substâncias, juntamente com outras, são atualmente classificadas como "*club drugs*" e vendidas com nomes como "pó de anjo", ("*angel dust*") "*Hog*" e "*Special K*". Devem seus efeitos ao antagonismo não competitivo dependente do uso do receptor NMDA. Os efeitos dessas substâncias tornaram-se aparentes quando pacientes submetidos a cirurgia relataram sonhos vívidos desagradáveis e alucinações após a anestesia. A cetamina e a PCP são pós brancos cristalinos em suas formas puras. Todavia, nas ruas, são também vendidas como líquidos, cápsulas ou pílulas, que podem ser cheirados, ingeridos, injetados ou fumados. Os efeitos psicodélicos duram cerca de uma hora e também incluem aumento da pressão arterial, prejuízo da função da memória e alterações visuais. Com altas doses, foram relatadas experiências desagradáveis fora do corpo e de quase morte. Embora a cetamina e a fenciclidina não causem dependência nem adicção (risco relativo = 1), a exposição crônica, particularmente à PCP, pode resultar em psicose de longa duração que se assemelha muito com a esquizofrenia e que pode persistir após a exposição à substância.

INALANTES

O uso abusivo de inalantes é definido como exposição recreativa a vapores químicos, tais como **nitratos**, **cetonas** e **hidrocarbonetos** alifáticos e aromáticos. Essas substâncias estão presentes em uma variedade de produtos domésticos e industriais, que são inalados por "*sniffing*", "*huffing*" ou "*bagging*". O *sniffing* refere-se à inalação a partir de um recipiente aberto; *huffing*, a embeber um pedaço de tecido na substância volátil antes de sua inalação, e *bagging*, a inspirar e expirar dentro de um saco de papel ou de plástico cheio de vapores. É comum que o novato comece com o *sniffing*, progredindo para o *huffing* e o *bagging* à medida que evolui a adicção. O uso abusivo de inalantes é particularmente prevalente em crianças e adultos jovens.

O mecanismo exato de ação da maioria das substâncias voláteis continua desconhecido. No caso de algumas dessas substâncias, foi demonstrada uma alteração da função dos receptores ionotrópicos e dos canais iônicos em todo o sistema nervoso central. Por exemplo, o óxido nitroso liga-se aos receptores NMDA, enquanto os aditivos de combustíveis aumentam a função dos receptores $GABA_A$. A maioria dos inalantes produz euforia; foi documentado um aumento da excitabilidade da VTA com o tolueno, e isso pode estar subjacente a seu risco de adicção. Outras substâncias, como o nitrito de anila ("*poppers*"), produzem primariamente relaxamento do músculo liso e aumentam a ereção, mas não induzem adicção. Com exposição crônica aos hidrocarbonetos aromáticos (p. ex., benzeno, tolueno), podem ser observados efeitos tóxicos em muitos órgãos, inclusive lesões na substância branca no sistema nervoso central. O tratamento da superdosagem continua sendo de suporte.

DROGAS QUE SE LIGAM A TRANSPORTADORES DE AMINAS BIOGÊNICAS

Cocaína

A prevalência do uso abusivo de cocaína aumentou muito no decorrer da última década e, hoje, representa um grande problema de saúde pública em todo o mundo. A cocaína tem alto potencial de adicção (risco relativo = 5), e o seu uso está associado a diversas complicações.

A cocaína é um alcaloide encontrado nas folhas de *Erythroxylon coca*, um arbusto natural dos Andes. Durante mais de 100 anos, foi extraído e usado na medicina clínica, principalmente como anestésico local e para dilatar as pupilas em oftalmologia. Sigmund Freud propôs o seu uso para o tratamento da depressão e dependência de álcool, porém a ocorrência de adicção rapidamente pôs fim à ideia.

O cloridrato de cocaína é um sal hidrossolúvel que pode ser injetado ou absorvido por qualquer mucosa (p. ex., aspiração nasal). Quando aquecido em solução alcalina, é transformado na base livre, o "*crack*", que pode ser fumado. O *crack* inalado é absorvido com rapidez pelos pulmões e penetra imediatamente no cérebro, produzindo "excitação" quase instantânea.

No sistema nervoso periférico, a cocaína inibe os canais de sódio regulados por voltagem, bloqueando, assim, a iniciação e a condução dos potenciais de ação (ver Capítulo 26). Entretanto, esse efeito não parece responsável pela recompensa aguda nem pelos efeitos de adicção. No sistema nervoso central, a cocaína bloqueia a captação de dopamina, norepinefrina e serotonina por meio de seus respectivos transportadores. O bloqueio do **transportador de dopamina** (**DAT**), ao aumentar as concentrações de dopamina no núcleo *accumbens*, foi implicado nos efeitos de recompensa da cocaína (Figura 32-5). De fato, os efeitos de recompensa da cocaína são anulados em camundongos com DAT insensível à droga. A ativação do sistema nervoso simpático resulta sobretudo do bloqueio do transportador de norepinefrina (NET) e leva à elevação aguda da pressão arterial, taquicardia e, com frequência, arritmias ventriculares. Em geral, os usuários perdem o apetite, são hiperativos e dormem pouco. A exposição à cocaína aumenta o risco de hemorragia intracraniana, acidente vascular encefálico isquêmico, infarto do miocárdio e convulsões. A superdosagem de cocaína pode resultar em hipertermia, coma e morte.

Os indivíduos suscetíveis podem se tornar dependentes e adictos apenas após algumas exposições à cocaína. Embora relatada, a síndrome de abstinência não é tão pronunciada quanto a observada no caso dos opioides. Pode haver desenvolvimento de tolerância; todavia, em alguns usuários, observa-se uma tolerância reversa, isto é, esses indivíduos tornam-se sensibilizados a pequenas doses de cocaína. Essa sensibilização comportamental é, em parte, dependente do contexto. O desejo insaciável é muito forte e está subjacente à alta probabilidade

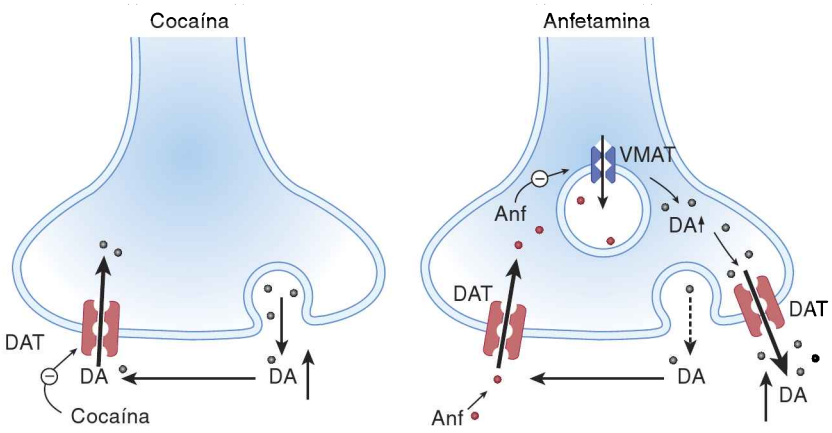


FIGURA 32-5 Mecanismo de ação da cocaína e da anfetamina sobre a terminação sináptica dos neurônios dopaminérgicos (DA). **À esquerda**: A cocaína inibe o transportador de dopamina (DAT), diminuindo a depuração de DA da fenda sináptica e causando aumento na concentração extracelular de DA. **À direita**: Como é um substrato do DAT, a anfetamina (ANF) inibe competitivamente o transporte de DA. Além disso, uma vez no interior da célula, a anfetamina interfere no transportador vesicular de monoaminas (VMAT) e impede o enchimento das vesículas sinápticas. Em consequência, ocorre depleção das vesículas, e a DA citoplasmática aumenta. Isso leva a uma inversão de direção do DAT, aumentando bastante a liberação não vesicular de DA e ainda mais as suas concentrações extracelulares.

de adicção. Até o momento, não se dispõe de nenhum antagonista específico, e o tratamento da intoxicação continua sendo de suporte. O desenvolvimento de um tratamento farmacológico para a adicção da cocaína é de máxima prioridade.

ANFETAMINAS

As anfetaminas formam um grupo de fármacos simpatomiméticos sintéticos, de ação indireta, que causam a liberação de aminas biogênicas endógenas, como a dopamina e a norepinefrina (ver Capítulos 6 e 9). A anfetamina, a metanfetamina e seus inúmeros derivados exercem seus efeitos ao reverterem a ação dos transportadores de aminas biogênicas na membrana plasmática. As anfetaminas são substratos desses transportadores, captadas para dentro da célula (Figura 32-5). Uma vez no interior da célula, as anfetaminas interferem no transportador de monoaminas vesicular (VMAT; ver Figura 6-4), causando depleção do conteúdo de neurotransmissor das vesículas sinápticas. Em consequência, os níveis de dopamina (ou de outro transmissor amina) no citoplasma aumentam e tornam-se rapidamente eficientes para causar liberação na sinapse por reversão do DAT da membrana plasmática. Em consequência, a liberação vesicular normal da dopamina diminui (visto que as vesículas sinápticas contêm menos transmissores), enquanto aumenta a liberação não vesicular. Mecanismos semelhantes aplicam-se a outras aminas biogênicas (serotonina e norepinefrina).

Juntamente com o GHB e com o *ecstasy*, as anfetaminas são designadas como "*club drugs*", por sua popularidade em danceterias. Com frequência, são produzidas em pequenos laboratórios clandestinos, o que dificulta a sua identificação química precisa. Diferem do *ecstasy* principalmente no contexto de seu uso: a administração intravenosa e a adicção "pesada" são muito mais comuns com as anfetaminas, em particular com a metanfetamina. Em geral, as anfetaminas resultam em níveis elevados de catecolaminas, que aumentam o estado de vigília e reduzem o sono, enquanto os efeitos sobre o sistema dopaminérgico medeiam a euforia, mas também podem causar movimentos anormais e precipitar episódios psicóticos. Os efeitos sobre a transmissão serotoninérgica podem desempenhar algum papel nas funções alucinogênicas e anorexigênicas, bem como na hipertermia causada pelas anfetaminas.

Diferentemente de muitas outras substâncias de uso abusivo, as anfetaminas são neurotóxicas. O mecanismo exato não é conhecido, porém a neurotoxicidade depende do receptor NMDA e afeta sobretudo os neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos.

Geralmente, as anfetaminas começam a ser usadas na forma de pílulas, mas também podem ser fumadas ou injetadas. Com frequência, os usuários "pesados" progridem com rapidez para a administração intravenosa. Dentro de poucas horas após a sua ingestão oral, as anfetaminas aumentam o estado de vigília e causam euforia, agitação e confusão. Podem ocorrer bruxismo (ranger de dentes) e rubor da pele. Os efeitos sobre a frequência cardíaca podem ser mínimos com alguns compostos (p. ex., metanfetamina); todavia, com doses crescentes, esses agentes com frequência provocam taquicardia e arritmias. A crise hipertensiva e a vasoconstrição podem resultar em acidente vascular encefálico. A disseminação da infecção pelo HIV e da hepatite em cidades do interior tem sido associada ao compartilhamento de agulhas por usuários de metanfetamina intravenosa.

Com uso crônico, pode haver desenvolvimento de tolerância às anfetaminas, levando a um escalonamento da dose. A abstinência consiste em disforia, sonolência (em alguns casos insônia) e irritabilidade geral.

ECSTASY (MDMA)

Ecstasy é o nome de uma classe de substâncias que compreende uma grande variedade de derivados do composto relacionado com as anfetaminas, a metileno-dioximetanfetamina (MDMA). A MDMA foi de início usada em algumas formas de psicoterapia, porém não se documentou nenhum efeito clinicamente útil. Isso talvez não surpreenda, visto que o principal efeito do *ecstasy* parece consistir em estimular sentimentos de intimidade e empatia, sem prejuízo das capacidades intelectuais. Hoje, a

MDMA e seus inúmeros derivados são produzidos em pequenas quantidades em laboratórios *ad hoc* e distribuídos em festas ou "*raves*", onde são tomados por via oral. Por conseguinte, o *ecstasy* é o protótipo das drogas projetadas (*designer drugs*) e, como tal, é cada vez mais popular.

À semelhança das anfetaminas, a MDMA provoca a liberação de aminas biogênicas ao reverter a ação de seus respectivos transportadores. Tem afinidade preferencial pelo **transportador de serotonina (SERT)** e, por conseguinte, aumenta a concentração extracelular de serotonina. Essa liberação é tão profunda, que ocorre uma acentuada depleção intracelular durante 24 horas após uma única dose. Com administração repetida, a depleção de serotonina pode tornar-se permanente, o que tem desencadeado controvérsias quanto à sua neurotoxicidade. Embora uma prova direta de neurotoxicidade a partir de estudos com animais continue fraca, vários estudos relatam um prejuízo cognitivo a longo prazo nos usuários "pesados" de MDMA.

Em contrapartida, existe um amplo consenso de que a MDMA tem vários efeitos tóxicos agudos, em particular hipertermia, que, com a desidratação (p. ex., causada por uma festa com dança durante toda a noite), pode ser fatal. Outras complicações incluem síndrome serotoninérgica (alteração do estado mental, hiperatividade autônoma e anormalidades neuromusculares, ver Capítulo 16) e convulsões. Após advertências sobre os perigos da MDMA, alguns usuários procuraram compensar a hipertermia bebendo quantidades excessivas de água, com consequente intoxicação hídrica envolvendo hiponatremia grave, convulsões e até mesmo morte.

A abstinência caracteriza-se por uma "compensação" do humor, com depressão de várias semanas de duração. Houve também relatos de aumento da agressão durante os períodos de abstinência em usuários crônicos de MDMA.

Em seu conjunto, as evidências de lesão irreversível do cérebro, apesar de não serem totalmente convincentes, implicam que até o uso recreativo ocasional de MDMA não pode ser considerado seguro.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DA DEPENDÊNCIA E ADICÇÃO

Até o momento, nenhum tratamento farmacológico (mesmo em combinação com intervenções comportamentais) elimina de modo eficiente a adicção. Não significa que a adicção seja irreversível. As intervenções farmacológicas podem, de fato, ser úteis em todos os estágios da doença. Isso é particularmente verdadeiro no caso da superdosagem, em que a reversão da ação da droga pode constituir uma medida para salvar a vida. Entretanto, nesse aspecto, dispõe-se de antagonistas aprovados pela FDA somente para opioides e benzodiazepínicos.

As intervenções farmacológicas também podem ter como meta o alívio da síndrome de abstinência, particularmente após exposição a opioides. Partindo da suposição de que a abstinência reflete, pelo menos em parte, uma hiperatividade dos sistemas adrenérgicos centrais, a clonidina (também usada como fármaco anti-hipertensivo de ação central, ver Capítulo 11), um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, tem sido usada com algum sucesso para atenuar a abstinência. Hoje, a maioria dos médicos prefere tratar a abstinência de opioides reduzindo muito lentamente a administração de opioides de ação longa.

Outro tratamento bastante aceito é a troca da substância usada de modo abusivo por um agonista legalmente disponível que atue no mesmo receptor da droga de uso abusivo. Tal abordagem foi aprovada no caso de opioides e nicotina. Por exemplo, os adictos de heroína podem receber metadona para substituir a heroína; os tabagistas podem receber nicotina continuamente por um sistema de adesivos transdérmicos para substituir o fumo. Em geral, uma substância de ação rápida é substituída por outra que atua ou que sofre absorção mais lenta. Os tratamentos de substituição são, em grande parte, justificados pelos benefícios de redução dos riscos associados para a saúde, diminuição do crime associado a drogas e melhor integração social. Embora a dependência persista, é possível, com o apoio de intervenções comportamentais, motivar os usuários de drogas a reduzirem gradualmente a dose e a se tornarem abstinentes.

O maior desafio é o tratamento da adicção em si. Várias abordagens foram propostas, porém todas elas continuam experimentais. Uma abordagem consiste em reduzir farmacologicamente o desejo insaciável. A naltrexona, um antagonista e agonista parcial dos receptores opioides μ, foi aprovada pela FDA para essa indicação na adicção de opioides e do álcool. Seu efeito é modesto e pode envolver uma modulação dos sistemas opioides endógenos.

Na atualidade, estão sendo conduzidos estudos clínicos com diversos fármacos, incluindo o agonista do receptor $GABA_B$ de alta afinidade, o **baclofeno**, e os resultados iniciais mostraram uma redução significativa do desejo insaciável. Esse efeito pode ser mediado pela inibição dos neurônios dopaminérgicos da VTA, que é possível nas concentrações de baclofeno obtidas por administração oral, em virtude de sua afinidade muito alta com o receptor $GABA_B$.

O **rimonabanto** é um agonista inverso do receptor CB_1 que se comporta como um antagonista dos canabinoides. Foi desenvolvido para facilitar o abandono do tabagismo e a perda de peso. Devido aos efeitos colaterais frequentes — sobretudo depressão grave com risco substancial de suicídio —, este fármaco não é mais usado clinicamente. Foi usado em associação com dieta e exercício físico no caso de pacientes com índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2 (27 kg/m^2 na presença de fatores de risco associados, como diabetes melito do tipo 2 ou dislipidemia). Embora um estudo recente em grande escala tenha confirmado a eficiência do rimonabanto no abandono do tabagismo e na prevenção do ganho de peso em fumantes que abandonam o cigarro, a indicação para esse fim nunca foi aprovada. Embora o mecanismo celular do rimonabanto ainda não tenha sido elucidado, os dados obtidos em roedores demonstram de maneira convincente que esse composto pode reduzir a autoadministração em animais que nunca consumiram drogas, bem como naqueles que as experimentaram.

RESUMO Fármacos usados no tratamento da dependência e adicção

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTA DOS RECEPTORES DE OPIOIDES				
• Naloxona	Antagonista não seletivo dos receptores opioides	Reverte os efeitos agudos dos opioides; pode precipitar uma síndrome de abstinência grave	Superdosagem	Efeito muito mais curto do que a morfina (1 a 2 horas); por conseguinte, são necessárias várias injeções
• Naltrexona	Antagonista dos receptores opioides	Bloqueia os efeitos de opioides ilícitos	Tratamento do alcoolismo	Meia-vida de 4 horas
OPIOIDES SINTÉTICOS				
• Metadona	Agonista de ação lenta do receptor opioide μ	Tem efeitos agudos semelhantes aos da morfina (ver texto)	Terapia de substituição para adictos com opioides	Alta biodisponibilidade oral • meia-vida altamente variável entre indivíduos (faixa de 4 a 130 horas) • *Toxicidade*: Depressão respiratória, constipação intestinal, miose, tolerância, dependência e sintomas de abstinência
AGONISTA PARCIAL DO RECEPTOR OPIOIDE μ				
• Buprenorfina	Agonista parcial nos receptores opioides μ	Atenua os efeitos agudos da morfina	Terapia de substituição oral para adictos com opioides	Meia-vida longa (40 horas) • formulada em associação com naloxona para evitar injeções IV ilícitas
AGONISTA PARCIAL DO RECEPTOR NICOTÍNICO				
• Vareniclina	Agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina do tipo $\alpha4\beta2$	Impede os efeitos de "recompensa" do tabagismo • aumenta a percepção de cores	Abandono do tabagismo	*Toxicidade*: Náuseas e vômitos, convulsões, alterações psiquiátricas
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Oxazepam, outros	Moduladores positivos dos receptores $GABA_A$, aumento da frequência de abertura dos canais	Aumenta a transmissão sináptica GABAérgica; atenua os sintomas de abstinência (tremor, alucinações, ansiedade) em alcoólicos • impede as convulsões de abstinência	*Delirium tremens*	Meia-vida de 4 a 15 horas • a farmacocinética não é afetada pela diminuição da função hepática
• *Lorazepam: Alternativa ao oxazepam, com propriedades semelhantes.*				
***N*-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)**				
• Acamprosato	Antagonista dos receptores de glutamato NMDA	Pode interferir em formas de plasticidade sináptica que dependem dos receptores NMDA	Tratamento do alcoolismo • efetivo apenas em combinação com aconselhamento	Reações alérgicas, arritmias e pressão arterial baixa ou alta, cefaleias, insônia e impotência • alucinações, particularmente em pacientes idosos
AGONISTA DO RECEPTOR DE CANABINOIDES				
• Rimonabanto	Agonista inverso do receptor CB_1	Diminui a liberação de neurotransmissor nas sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas	Aprovado na Europa de 2006 a 2008 no tratamento da obesidade; em seguida, retirado do mercado devido a seus efeitos colaterais importantes • o abandono do tabagismo nunca foi aprovado, mas continua sendo uma indicação não listada na bula	Depressão maior, incluindo risco aumentado de suicídio

REFERÊNCIAS

Farmacologia das drogas de uso abusivo

Benowitz NL: Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295.

Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS: Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. Neuron 2002;33:905.

Maskos U et al.: Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. Nature 2005;436:103.

Morton J: Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. Curr Opin Pharmacol 2005;5:79.

Nichols DE: Hallucinogens. Pharmacol Ther 2004;101:131.

Snead OC, Gibson KM: Gamma-hydroxybutyric acid. N Engl J Med 2005; 352:2721.

Sulzer D: How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine transmission. Neuron 2011; 69:628.

Sulzer D et al.: Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. Prog Neurobiol 2005;75:406.

Geral

Goldman D, Oroszi G, Ducci F: The genetics of addictions: Uncovering the genes. Nat Rev Genet 2005;6:521.

Hyman SE: Addiction: A disease of learning and memory. Am J Psychiatry 2005;162:1414.

Lüscher C, Malenka RC: Synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. Neuron 2011;69:650.

Lüscher C, Ungless MA: The mechanistic classification of addictive drugs. PLoS Med 2006;3:e437.

Redish AD, Jensen S, Johnson A: A unified framework for addiction: Vulnerabilities in the decision process. Behav Brain Sci 2008;31:461.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente foi diagnosticado como jogador patológico em decorrência da prescrição de agonista da dopamina. Observa-se um comportamento compulsivo, incluindo jogo, ingestão alimentar compulsiva ou hipersexualidade, em cerca de 15% dos pacientes que recebem tratamento com agonista da dopamina. A condição não está relacionada com a doença de Parkinson, visto que os comportamentos compulsivos também ocorrem em pacientes com síndrome das pernas inquietas tratados com a mesma medicação. A incidência de tais problemas durante o uso de levodopa é mais baixa, e o comportamento compulsivo é algumas vezes antecedido por aumento progressivo da dose.

SEÇÃO VI

Fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota

CAPÍTULO 33

Fármacos usados nas anemias; fatores de crescimento hematopoiéticos

Susan B. Masters, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 65 anos de idade com história de diabetes melito tipo 2 inadequadamente controlado, de longa duração, apresenta queixas de dormência e parestesias crescentes nos membros, fraqueza generalizada, glossalgia e desconforto gastrintestinal. No exame físico, constata-se que a paciente está pálida, tem aparência frágil e demonstra diminuição da sensação de vibração e dos reflexos espinais, com sinal de Babinski positivo. O exame da cavidade oral revela glossite de Hunter, em que a língua tem uma cor vermelho intensa e aparece anormalmente lisa e brilhante, em virtude da atrofia das papilas linguais. Os exames laboratoriais revelam a presença de anemia macrocítica, com base no hematócrito de 30% (valores de referência de 37 a 48% para mulheres), concentração de hemoglobina de 9,4 g/dL (valores de referência de 11,7 a 13,8 g/dL para mulheres idosas), volume corpuscular médio (VCM) de 123 fL (normal: 84 a 99 fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de 34% (normal: 31 a 36%) e baixa contagem de reticulócitos. Outros exames laboratoriais revelam concentração sérica de folato normal e de vitamina B_{12} (cobalamina) de 98 pg/mL (normal: 250 a 1.100 pg/mL). Os resultados do teste de Schilling indicam um diagnóstico de anemia perniciosa. Uma vez identificada a presença de anemia megaloblástica, por que foi importante medir as concentrações séricas de ácido fólico e de cobalamina? Essa paciente deve ser tratada com vitamina B_{12} oral ou parenteral?

A hematopoiese, que se refere à produção de células-tronco indiferenciadas que darão origem aos eritrócitos, plaquetas e leucócitos circulantes, é um processo notável, que produz diariamente mais de 200 bilhões de novas células sanguíneas no indivíduo normal e até mesmo quantidades maiores em indivíduos com condições que provocam perda ou destruição das células sanguíneas. Nos adultos, o processo da hematopoiese localiza-se principalmente na medula óssea e exige um suprimento constante de três nutrientes essenciais — **ferro**, **vitamina B_{12}** e **ácido fólico** —, bem como a presença de **fatores de crescimento hematopoiéticos**, os quais consistem em proteínas que regulam a proliferação e a diferenciação das células hematopoiéticas. Quando inadequados, esses suprimentos de nutrientes essenciais ou dos fatores de crescimento resultam em deficiência de células sanguíneas funcionais. A **anemia**, que consiste em uma deficiência de eritrócitos que transportam o oxigênio, é a condição mais comum, e várias formas da doença são facilmente tratadas. A anemia falciforme, que resulta de uma alteração genética na molécula de hemoglobina, é comum, porém não é tratada com facilidade. Aborda-se esse tipo de anemia no Quadro: Doença falciforme e hidroxiureia. A **trombocitopenia** e a **neutropenia** não são raras e, em algumas formas, respondem à terapia farmacológica. Neste capítulo, iremos considerar, de início, o tratamento da anemia causada por deficiência de ferro, vitamina B_{12} ou ácido fólico e, a seguir, o uso médico dos fatores de crescimento hematopoiéticos no combate à anemia, à trombocitopenia e à neutropenia.

Doença falciforme e hidroxiureia

A doença falciforme é uma importante causa genética de anemia hemolítica, uma forma de anemia causada pela destruição aumentada dos eritrócitos, e não pela produção reduzida de eritrócitos maduros observada nas deficiências de ferro, de ácido fólico e de vitamina B_{12}. Os pacientes com doença falciforme são homozigotos para o alelo de β-hemoglobina S aberrante (HbS), ou heterozigotos para a HbS e um segundo gene de β-hemoglobina que sofre mutação, como a hemoglobina C (*HbC*) ou a β-talassemia. Observa-se um aumento na prevalência da doença falciforme em indivíduos de descendência africana, visto que o traço heterozigoto confere resistência à malária.

Na maioria dos pacientes com doença falciforme, a anemia não representa o principal problema; em geral, a anemia é bem compensada, embora esses indivíduos tenham um hematócrito cronicamente baixo (20 a 30%), baixos níveis séricos de hemoglobina (7 a 10 g/dL) e contagem elevada de reticulócitos. Com efeito, o principal problema reside nas cadeias de HbS desoxigenada, que formam estruturas poliméricas, as quais modificam drasticamente o formato do eritrócito, reduzem a sua deformabilidade e induzem alterações na permeabilidade da membrana, que promovem a polimerização da hemoglobina. Os eritrócitos anormais agregam-se na microvasculatura — onde a tensão de oxigênio é baixa, e a hemoglobina está desoxigenada —, causando lesão venoclusiva. As manifestações clínicas da doença falciforme refletem a lesão orgânica causada pelos eventos venoclusivos. No sistema musculoesquelético, isso resulta, em geral, em dores ósseas e articulares muito fortes. No sistema vascular cerebral, provoca acidente vascular encefálico isquêmico. A lesão do baço aumenta o risco de infecção, em particular por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*. No sistema pulmonar, observa-se um risco aumentado de infecção e, nos adultos, aumento na ocorrência de embolia e hipertensão pulmonar. O tratamento de suporte consiste em analgésicos, antibióticos, vacina pneumocócica e transfusões sanguíneas. Além disso, a **hidroxiureia** (hidroxicarbamida), um agente quimioterápico para o câncer, reduz os eventos venoclusivos. A hidroxiureia foi aprovada nos EUA para o tratamento de adultos com crises falciformes recorrentes e também aprovada na Europa para tratamento de adultos e crianças com eventos vasoclusivos recorrentes. Como fármaco antineoplásico usado no tratamento da leucemia mielógena aguda e crônica, a hidroxiureia inibe a ribonucleotídeo redutase e, portanto, provoca depleção do trifosfato de desoxinucleosídeo e interrompe as células na fase S do ciclo celular (ver Capítulo 54). No tratamento da doença falciforme, a hidroxiureia atua por meio de vias pouco definidas para aumento da produção da hemoglobina fetal γ (HbF), que interfere na polimerização da HbS. Os estudos clínicos conduzidos demonstraram que a hidroxiureia diminui as crises dolorosas em adultos e crianças com doença falciforme grave. Os efeitos colaterais desse fármaco consistem em depressão hematopoiética, efeitos gastrintestinais e teratogenicidade em mulheres grávidas.

■ AGENTES USADOS EM ANEMIAS

FERRO

Farmacologia básica

A deficiência de ferro constitui a causa mais comum de anemia crônica. À semelhança de outras formas de anemia crônica, a anemia ferropriva resulta em palidez, fadiga, tontura, dispneia aos esforços e outros sintomas generalizados de hipoxia tecidual. As adaptações cardiovasculares à anemia crônica — taquicardia, aumento do débito cardíaco, vasodilatação — podem agravar o distúrbio em pacientes com doença cardiovascular subjacente.

O ferro é encontrado no núcleo do anel heme de ferroporfirina, que, com cadeias de globina, forma a hemoglobina. A hemoglobina liga-se reversivelmente ao oxigênio e fornece o mecanismo fundamental de transporte de oxigênio dos pulmões para outros tecidos. Na ausência de ferro em quantidades adequadas, ocorre formação de pequenos eritrócitos com hemoglobina insuficiente, dando origem à **anemia microcítica hipocrômica**. O heme que contém ferro também constitui um componente essencial da mioglobina, dos citocromos e de outras proteínas com funções biológicas diversas.

Farmacocinética

O ferro inorgânico livre é extremamente tóxico, porém necessário a determinadas proteínas essenciais, como a hemoglobina. Em consequência, a evolução desenvolveu um sistema elaborado para regular a absorção, o transporte e o armazenamento de ferro (Figura 33-1). O sistema utiliza proteínas especializadas de transporte, armazenamento, ferrirredutase e ferroxidase, cujas concentrações são controladas pela demanda do corpo para a síntese de hemoglobina e reservas adequadas de ferro (Tabela 33-1). Um peptídeo denominado hepcidina, produzido principalmente pelas células hepáticas, atua como regulador-chave central do sistema. Quase todo o ferro utilizado no processo da hematopoiese é obtido da catálise da hemoglobina nos eritrócitos senescentes ou lesionados. Normalmente, o organismo perde apenas uma pequena quantidade de ferro por dia, de modo que as necessidades nutricionais são pequenas e facilmente supridas pelo ferro encontrado em uma ampla variedade de alimentos. Todavia, em populações especiais com necessidades aumentadas de ferro (p. ex., crianças em fase de crescimento, mulheres grávidas) ou com aumento das perdas de ferro (p. ex., mulheres durante a menstruação), as necessidades de ferro talvez excedam os suprimentos nutricionais normais, com possível desenvolvimento de deficiência de ferro.

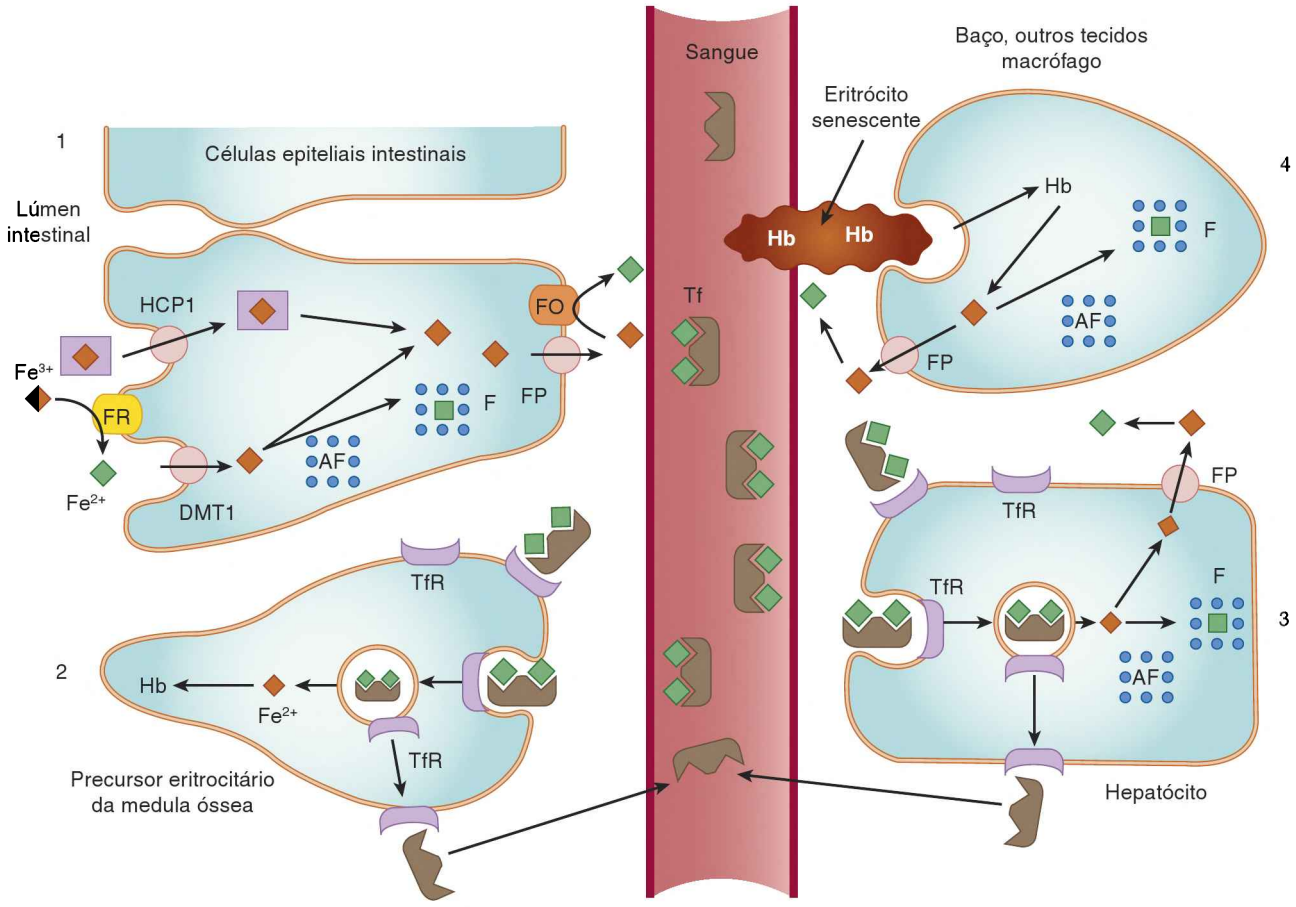


FIGURA 33-1 Absorção, transporte e armazenamento do ferro. As células epiteliais intestinais absorvem ativamente o ferro inorgânico por meio do transportador de metais divalentes 1 (DMT1) e o ferro do heme por intermédio da proteína transportadora de heme 1 (HCP1). O ferro absorvido ou liberado a partir do ferro hêmico absorvido no intestino (**1**) é ativamente transportado no sangue pela ferroportina (FP) ou complexado com a apoferritina (AF) e armazenado como ferritina (F). No sangue, o ferro é transportado pela ferritina (Tf) até os precursores eritroides na medula óssea para a síntese de hemoglobina (Hb) (**2**) ou até os hepatócitos para o seu armazenamento na forma de ferritina (**3**). O complexo transferrina-ferro liga-se a receptores de transferrina (TfR) nos precursores eritroides e nos hepatócitos e é internalizado. Após a liberação do ferro, o complexo TfR-Tf é reciclado até a membrana plasmática, e ocorre liberação da Tf. Os macrófagos que fagocitam os eritrócitos senescentes recuperam o ferro da hemoglobina eritrocitária e o exportam ou o armazenam na forma de ferritina (**4**). Os hepatócitos utilizam vários mecanismos para captar o ferro e armazená-lo como ferritina. FO, ferroxidase. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Trevor A et al.: *Pharmacology Examination & Board Review*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010.)

TABELA 33-1 Distribuição do ferro em adultos normais[1]

	Conteúdo de ferro (mg)	
	Homens	***Mulheres***
Hemoglobina	3.050	1.700
Mioglobina	430	300
Enzimas	10	8
Transporte (transferrina)	8	6
Armazenamento (ferritina e outras formas)	750	300
Total	4.248	2.314

[1] Os valores baseiam-se em dados obtidos de várias fontes e pressupõem que os homens normais pesam 80 kg e apresentam níveis de hemoglobina de 16 g/dL, enquanto as mulheres normais pesam 55 kg e apresentam níveis de hemoglobina de 14 g/dL.

Adaptado, com autorização, de Brown EB; Iron deficiency anemia. In: Wyngaarden JB, Smith LH (editors). *Cecil Textbook of Medicine*, 16th ed. Saunders, 1982.

A. Absorção

Nos EUA, a dieta médica contém 10 a 15 mg de ferro elementar por dia. O indivíduo normal absorve de 5 a 10% desse ferro, ou seja, cerca de 0,5 a 1 mg por dia. O ferro é absorvido no duodeno e na porção proximal do jejuno, embora a parte mais distal do intestino delgado possa absorver ferro, se necessário. A absorção de ferro aumenta em resposta à presença de baixas reservas de ferro ou de aumento de suas necessidades. A absorção total de ferro aumenta para 1 a 2 mg/dia em mulheres que menstruam, podendo alcançar 3 a 4 mg/dia nas gestantes.

O ferro é encontrado em uma ampla variedade de alimentos, porém com particular abundância na carne. O ferro existente na proteína da carne é absorvido de modo eficiente, visto que o ferro do heme na hemoglobina e na mioglobina da carne pode ser absorvido em sua forma intacta, sem antes sofrer dissociação em ferro elementar (Figura 33-1). O ferro encontrado em outros alimentos, particularmente vegetais e cereais, está, com frequência, ligado a compostos orgânicos, e uma quantidade muito menor está disponível para absorção. O ferro não

hêmico presente nos alimentos, bem como o ferro encontrado em sais inorgânicos e complexos, precisa ser reduzido por uma ferrirredutase a ferro ferroso (Fe^{2+}) para que possa ser absorvido pelas células da mucosa intestinal.

O ferro atravessa a membrana luminal das células da mucosa intestinal por dois mecanismos: transporte ativo do ferro ferroso pelo transportador de metais divalentes, DMT1, e absorção do ferro complexado com heme (Figura 33-1). Com o ferro clivado do heme absorvido, o ferro recém-absorvido pode ser ativamente transportado no sangue através da membrana basolateral por um transportador, conhecido como ferroportina, e oxidado a ferro férrico (Fe^{3+}) pela ferroxidase hefaestina. A hepcidina derivada do fígado inibe a liberação do ferro das células intestinais por meio de sua ligação à ferroportina e desencadeia a sua internalização e destruição. O ferro em excesso é armazenado nas células epiteliais intestinais na forma de ferritina, um complexo hidrossolúvel que consiste em um núcleo de hidróxido de ferro recoberto por uma camada de proteína de armazenamento especializada, denominada apoferritina.

B. Transporte

No plasma, o ferro é transportado ligado à **transferrina,** uma β-globulina que pode ligar duas moléculas de ferro férrico (Figura 33-1). O complexo transferrina-ferro penetra nas células eritroides em maturação por um mecanismo que envolve receptores específicos. Os receptores de transferrina — que consistem em glicoproteínas de membrana integrais presentes em grandes quantidades nas células eritroides em proliferação — ligam-se ao complexo de transferrina-ferro e o internalizam pelo processo de endocitose mediada por receptor. Nos endossomos, o ferro férrico é liberado, reduzido a ferro ferroso e transportado pelo DMT1 no citoplasma, onde é encaminhado para a síntese de hemoglobina ou armazenado como ferritina. O complexo transferrina-receptor de transferrina é reciclado para a membrana celular, onde a transferrina dissocia-se e retorna ao plasma. Esse processo fornece um mecanismo eficiente para suprir o ferro necessário aos eritrócitos em desenvolvimento.

O aumento da eritropoiese está associado a um aumento no número de receptores de transferrina nas células eritroides em desenvolvimento e a uma redução na liberação hepática de hepcidina. A depleção das reservas de ferro e a anemia ferropriva estão associadas ao aumento das concentrações séricas de transferrina.

C. Armazenamento

Além do armazenamento do ferro nas células da mucosa intestinal, o ferro também é armazenado, principalmente como ferritina, em macrófagos no fígado, no baço e no osso, bem como nas células hepáticas parenquimatosas (Figura 33-1). A mobilização do ferro dos macrófagos e dos hepatócitos é controlada sobretudo pela regulação da atividade da ferroportina pela hepcidina. A presença de baixas concentrações de hepcidina resulta em liberação de ferro desses locais de armazenamento; a hepcidina em altas concentrações inibe a liberação de ferro. A ferritina pode ser detectada no soro. Como a ferritina existente no soro está em equilíbrio com a ferritina de armazenamento nos tecidos reticuloendoteliais, o nível sérico de ferritina pode ser utilizado para estimar as reservas corporais totais de ferro.

D. Eliminação

Não existe nenhum mecanismo de excreção do ferro. Ocorre perda de pequenas quantidades de ferro nas fezes em consequência da esfoliação das células da mucosa intestinal, enquanto são excretadas diminutas quantidades na bile, na urina e no suor. Essas perdas não representam mais de 1 mg de ferro por dia. Como a capacidade do corpo de excretar o ferro é tão limitada, a regulação do equilíbrio do ferro ocorre por meio de alterações na sua absorção intestinal e no seu armazenamento, em resposta às necessidades do organismo. Conforme assinalado adiante, o comprometimento da regulação da absorção de ferro leva a grave patologia.

Farmacologia clínica

A. Indicações para o uso de ferro

O tratamento ou a prevenção da anemia ferropriva constituem a única indicação clínica para o uso de preparações de ferro. A anemia manifesta-se como anemia microcítica hipocrômica, com baixos valores do volume corpuscular médio (VCM) e da concentração de hemoglobina corpuscular média (Tabela 33-2). A deficiência de ferro costuma ser observada em populações com necessidades aumentadas de ferro. Essas populações incluem lactentes, particularmente prematuros; crianças durante períodos de rápido crescimento; mulheres grávidas e em fase de lactação; pacientes com doença renal crônica que perdem eritrócitos em uma taxa relativamente alta durante a hemodiálise e que também os formam em uma elevada taxa como resposta ao tratamento com o fator de crescimento dos eritrócitos, a eritropoietina (ver adiante). A absorção inadequada de ferro também pode causar deficiência de ferro. Essa situação é observada após gastrectomia, bem como em pacientes com doença grave do intestino delgado, resultando em má absorção generalizada.

A causa mais comum de deficiência de ferro nos adultos consiste em perda de sangue. As mulheres que menstruam perdem cerca de 30 mg de ferro a cada período menstrual; as mulheres com sangramento menstrual volumoso podem perder quantidades muito maiores. Por conseguinte, muitas mulheres na pré-menopausa apresentam baixas reservas ou até mesmo deficiência de ferro. Nos homens e nas mulheres na pós-menopausa, o trato gastrintestinal constitui o local mais comum de perda de

TABELA 33-2 Características diferenciais das anemias nutricionais

Deficiência nutricional	Tipo de anemia	Anormalidades laboratoriais
Ferro	Microcítica, hipocrômica com VCM < 80 fL e CHCM < 30%	FS baixo < 30 mcg/dL, com aumento da CTLF, resultando em % de saturação da transferrina (FS/CTLF) de < 10%; baixos níveis séricos de ferritina (< 20 mcg/L)
Ácido fólico	Macrocítica normocrômica com VCM > 100 fL e CHCM normal ou elevada	Baixos níveis séricos de ácido fólico (< 4 ng/mL)
Vitamina B_{12}		Baixos níveis séricos de cobalamina (< 150 pmol/L) acompanhados de aumento do nível sérico de homocisteína (> 13 µmol/L) e aumento do ácido metilmalônico sérico (> 0,4 µmol/L) e urinário (> 3,6 µmol/L de creatinina).

VCM, volume corpuscular médio; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; FS, ferro sérico; CTLF, capacidade da transferrina de ligação do ferro.

sangue. Os pacientes com anemia ferropriva inexplicada devem ser avaliados à procura de sangramento gastrintestinal oculto.

B. Tratamento

O tratamento da anemia ferropriva consiste em preparações de ferro por via oral ou parenteral. Na maioria dos casos, a administração oral de ferro corrige a anemia tão rápido e completamente quanto o ferro parenteral, se a absorção de ferro pelo trato gastrintestinal estiver normal. Uma exceção é representada pelas altas necessidades de ferro de pacientes com doença renal crônica avançada, que estão em hemodiálise e tratamento com eritropoietina; no caso desses pacientes, prefere-se a administração parenteral de ferro.

1. Ferroterapia oral — Há uma ampla variedade de preparações orais de ferro. Como o ferro ferroso é absorvido com mais eficiência, devem-se utilizar sais ferrosos. O sulfato ferroso, o gliconato ferroso e o fumarato ferroso são todos efetivos e de baixo custo, recomendados para o tratamento da maioria dos pacientes.

Os diferentes sais de ferro fornecem diversas quantidades de ferro elementar, como mostra a Tabela 33-3. No indivíduo com deficiência de ferro, cerca de 50 a 100 mg podem ser incorporados diariamente na hemoglobina, e pode ocorrer absorção de cerca de 25% do ferro oral administrado na forma de sal ferroso. Por conseguinte, devem-se administrar 200 a 400 mg de ferro elementar ao dia para se corrigir com mais rapidez a deficiência de ferro. Os pacientes incapazes de tolerar essas grandes doses de ferro podem receber doses menores, que resultam em correção mais lenta, porém igualmente completa da deficiência de ferro. O tratamento com ferro oral deve ser mantido por 3 a 6 meses após a correção da causa da perda desse mineral. Tal esquema corrige a anemia e reabastece as reservas de ferro.

Os efeitos colaterais comuns da ferroterapia oral consistem em náuseas, desconforto epigástrico, cólicas abdominais, constipação intestinal e diarreia. Em geral, esses efeitos estão relacionados com a dose e, com frequência, podem ser superados com redução da dose diária de ferro ou com a ingestão dos comprimidos durante as refeições ou imediatamente depois. Alguns pacientes apresentam efeitos colaterais gastrintestinais menos intensos com um sal de ferro do que com outro e beneficiam-se da troca de preparação. Os pacientes em uso de ferro oral evacuam fezes enegrecidas; esse fato em si carece de significado clínico, mas pode obscurecer o diagnóstico de perda contínua de sangue pelo trato gastrintestinal.

TABELA 33-3 Algumas preparações orais de ferro comumente usadas

Preparação	Dose por comprimido	Ferro elementar por comprimido	Dose habitual para adulto no tratamento da deficiência de ferro (comprimidos/dia)
Sulfato ferroso, hidratado	325 mg	65 mg	2-4
Sulfato ferroso, dessecado	200 mg	65 mg	2-4
Gliconato ferroso	325 mg	36 mg	3-4
Fumarato ferroso	325 mg	106 mg	2-3

2. Ferroterapia parenteral — A terapia parenteral deve ser reservada a pacientes com deficiência de ferro documentada, incapazes de tolerar ou de absorver o ferro oral, bem como a pacientes com anemia crônica extensa, que não podem ser mantidos apenas com ferro oral. Isso inclui pacientes com doença renal crônica avançada, que exige hemodiálise e tratamento com eritropoietina, várias condições pós-gastrectomia e ressecção prévia do intestino delgado, doença intestinal inflamatória com comprometimento da porção proximal do intestino delgado e síndromes de má absorção.

O desafio com a terapia de ferro parenteral é que a administração parenteral de ion férrico inorgânico livre produz uma toxicidade grave dependente da dose, que limita seriamente a dose que pode ser administrada. Entretanto, quando o ferro férrico é formulado como um coloide contendo partículas com um núcleo de oxi-hidróxido de ferro circundado por um envoltório de carboidrato, o ferro bioativo é liberado lentamente das partículas de coloide estáveis. Nos EUA, as três formas disponíveis de ferro parenteral são **ferrodextrana**, **complexo de gliconato sódico de ferro** e **ferro-sacarose**.

O ferrodextrano é um complexo estável de oxi-hidróxido férrico e polímeros de dextrano contendo 50 mg de ferro elementar por mililitro de solução. Pode ser administrada por injeção intramuscular profunda ou por infusão intravenosa, embora a via intravenosa seja mais usada. A administração intravenosa elimina a dor local e a coloração dos tecidos que com frequência ocorrem com a via intramuscular e possibilita a administração de toda a dose de ferro necessária à correção da deficiência de ferro de uma vez. Os efeitos colaterais da terapia com ferrodextrana por via intravenosa incluem cefaleia, tontura, febre, artralgias, náuseas, vômitos, dor lombar, rubor, urticária, broncospasmo e, raramente, anafilaxia e morte. Devido ao risco de reação de hipersensibilidade, deve-se administrar sempre uma pequena dose de teste de ferrodextrana antes da administração das doses intramusculares ou intravenosas integrais. Os pacientes com forte história de alergia e aqueles que já receberam ferrodextrana por via parenteral têm mais tendência a apresentar reações de hipersensibilidade após tratamento com ferrodextrano por essa via. As formulações de ferrodextrano usadas clinicamente podem ser divididas em formas de alto e de baixo peso molecular. Nos EUA, há uma preparação de baixo peso molecular, e outra de alto peso molecular. Dados clínicos — principalmente de estudos de observação — indicam que o risco de anafilaxia está associado, em grande parte, às formulações de alto peso molecular.

O **complexo de gliconato sódico de ferro** e o **complexo de ferro-sacarose** são preparações alternativas de ferro parenteral. Esses agentes podem ser administrados unicamente por via intravenosa. Parecem causar menos reações de hipersensibilidade do que a ferrodextrana de alto peso molecular.

Para pacientes que recebem tratamento crônico com ferro parenteral, é importante monitorar os níveis de ferro de armazenamento para evitar os graves efeitos tóxicos associados à sobrecarga de ferro. Diferentemente da ferroterapia oral, que está sujeita ao mecanismo regulador constituído pelo sistema de captação intestinal, a administração parenteral — que não é submetida a esse sistema regulador — pode fornecer uma maior quantidade de ferro passível de ser armazenada com

segurança. As reservas de ferro podem ser estimadas com base nas concentrações séricas de ferritina e saturação de transferrina, que é a razão entre a concentração sérica total de ferro e a capacidade total de ligação do ferro (CTLF).

Toxicidade clínica

A. Toxicidade aguda do ferro

A toxicidade aguda do ferro é observada quase exclusivamente em crianças de pouca idade, que ingerem, por acidente, comprimidos de ferro. Apenas 10 comprimidos de qualquer uma das preparações orais de ferro comumente disponíveis podem ser letais em crianças pequenas. Os pacientes adultos que usam preparações orais de ferro devem ser instruídos no sentido de conservarem os comprimidos em embalagens à prova de crianças, fora do seu alcance. As crianças intoxicadas com ferro oral apresentam gastrenterite necrosante, com vômitos, dor abdominal e diarreia sanguinolenta, seguida de choque, letargia e dispneia. Posteriormente, observa-se com frequência uma melhora; todavia, pode ser seguida de acidose metabólica grave, coma e morte. É necessário um tratamento de urgência. Deve-se efetuar uma **irrigação intestinal completa** (ver Capítulo 58) para remover os comprimidos não absorvidos. A **desferroxamina**, um potente agente quelante do ferro, pode ser administrada por via intravenosa para ligar o ferro que já foi absorvido e promover a sua excreção na urina e nas fezes. O carvão ativado, um absorvente altamente efetivo para a maioria das toxinas, ***não*** se liga ao ferro e, portanto, é ineficaz. Deve-se fornecer também uma terapia de suporte apropriada ao sangramento gastrintestinal, à acidose metabólica e ao choque.

B. Toxicidade crônica de ferro

A toxicidade crônica do ferro (sobrecarga de ferro), também conhecida como **hemocromatose**, surge quando ocorre depósito excessivo de ferro no coração, no fígado, no pâncreas e em outros órgãos. Pode resultar em falência orgânica e morte. Com mais frequência, em pacientes com hemocromatose hereditária, uma doença caracterizada pela absorção excessiva de ferro, bem como em pacientes que recebem muitas transfusões de hemácias no decorrer de um longo período de tempo (p. ex., indivíduos com β-talassemia).

A sobrecarga crônica de ferro na ausência de anemia é tratada de modo mais eficiente com flebotomia intermitente. Pode-se remover uma unidade de sangue a cada semana, aproximadamente, até que se remova todo o excesso de ferro. A terapia de quelação do ferro com **desferroxamina** por via parenteral ou com o agente quelante de ferro oral **deferasirox** (ver Capítulo 57) é menos eficiente e também mais complicada, de elevado custo e perigosa; entretanto, pode constituir a única opção para a sobrecarga de ferro que não se corrige com flebotomia, como no caso de muitos indivíduos com causas hereditárias e adquiridas de anemia refratária, como talassemia major, anemia falciforme, anemia aplásica etc.

VITAMINA B_{12}

A vitamina B_{12} (cobalamina) atua como cofator em diversas reações bioquímicas essenciais nos seres humanos. A deficiência de vitamina B_{12} provoca anemia megaloblástica (Tabela 33-2), sintomas gastrintestinais e anormalidades neurológicas. Embora a deficiência de vitamina B_{12} em decorrência de um suprimento inadequado na alimentação seja incomum, a deficiência em adultos — sobretudo idosos — devido à absorção inadequada de vitamina B_{12} nutricional constitui um distúrbio relativamente comum e de tratamento fácil.

Química

A vitamina B_{12} é constituída por um anel semelhante à porfirina, com um átomo de cobalto central ligado a um nucleotídeo. Vários grupos orgânicos podem ligar-se de modo covalente ao átomo de cobalto, formando diferentes cobalaminas. Nos seres humanos, a desoxiadenosilcobalamina e a metilcobalamina constituem as formas ativas da vitamina. A **cianocobalamina** e a **hidroxocobalamina** (ambas disponíveis para uso terapêutico) e outras cobalaminas encontradas em alimentos são convertidas nas formas ativas. A fonte final de vitamina B_{12} provém da síntese microbiana, visto que a vitamina não é sintetizada por animais nem por vegetais. A principal fonte nutricional de vitamina B_{12} é a vitamina de origem microbiana encontrada na carne (particularmente no fígado), ovos e derivados do leite. A vitamina B_{12} é algumas vezes denominada **fator extrínseco** para diferenciá-la do **fator intrínseco,** uma proteína secretada pelo estômago, que é necessária à captação gastrintestinal da vitamina B_{12} dietética.

Farmacocinética

Nos EUA, a dieta média contém de 5 a 30 mcg de vitamina B_{12} por dia, dos quais de 1 a 5 mcg são habitualmente absorvidos. A vitamina é avidamente armazenada, sobretudo no fígado, de modo que o adulto médio apresenta um compartimento de reserva total de vitamina B_{12} da ordem de 3.000 a 5.000 mcg. Em condições normais, apenas diminutas quantidades de vitamina B_{12} são perdidas na urina e nas fezes. Como as necessidades diárias normais de vitamina B_{12} são de apenas cerca de 2 mcg, seriam necessários cerca de 5 anos para que houvesse depleção completa de toda a vitamina B_{12} armazenada e para o desenvolvimento de anemia megaloblástica, se a absorção da vitamina fosse interrompida. A vitamina B_{12} é absorvida após formar um complexo com o fator intrínseco, uma glicoproteína secretada pelas células parietais da mucosa gástrica. O fator intrínseco combina-se com a vitamina B_{12} liberada de fontes nutricionais no estômago e no duodeno, e o complexo fator intrínseco-vitamina B_{12} é absorvido depois na porção distal do íleo por um sistema de transporte mediado por receptor altamente seletivo. Nos seres humanos, a deficiência de vitamina B_{12} resulta, com mais frequência, de má absorção da vitamina, devido à ausência de fator intrínseco ou em consequência da perda ou disfunção do mecanismo de absorção no íleo distal. A deficiência nutricional é rara, mas pode ser observada em vegetarianos estritos depois de muitos anos de alimentação sem carne, ovos ou produtos derivados do leite.

Uma vez absorvida, a vitamina B_{12} é transportada para as numerosas células do corpo, ligada a uma família de glicoproteínas especializadas, as transcobalaminas I, II e III. O excesso de vitamina B_{12} é armazenado no fígado.

Farmacodinâmica

Nos seres humanos, duas reações enzimáticas essenciais exigem a presença de vitamina B_{12} (Figura 33-2). Em uma delas, a metilcobalamina atua como intermediário na transferência de um grupo metila do N^5-metiltetraidrofolato para a homocisteína, formando metionina (Figura 33-2A; Figura 33-3, seção 1). Na ausência de vitamina B_{12}, não ocorre a conversão do principal folato nutricional e de armazenamento — o N^5-metiltetraidrofolato

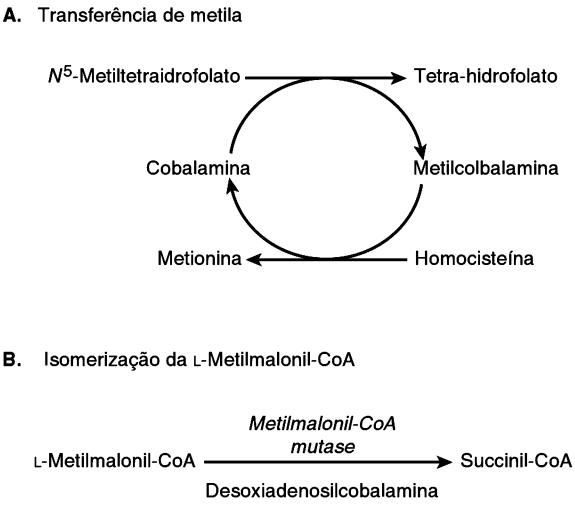


FIGURA 33-2 Reações enzimáticas que utilizam a vitamina B_{12}. Ver o texto para detalhes.

— em tetra-hidrofolato, o precursor dos cofatores de folato. Em consequência, a deficiência de vitamina B_{12} leva a uma deficiência dos cofatores de folato necessários a várias reações bioquímicas envolvendo a transferência de grupos de um carbono. Em particular, a depleção de tetra-hidrofolato impede a síntese de suprimentos adequados de desoxitimidilato (dTMP) e purinas necessárias à síntese de DNA nas células em rápida divisão, como mostra a Figura 33-3, seção 2. O acúmulo de folato na forma de N^5-metiltetraidrofolato e a depleção associada dos cofatores de tetra-hidrofolato na deficiência de vitamina B_{12} foram descritos como "armadilha do metilfolato". Trata-se da etapa bioquímica em que o metabolismo da vitamina B_{12} e o do ácido fólico estão ligados, o que explica por que a anemia megaloblástica da deficiência de vitamina B_{12} pode ser parcialmente corrigida pela ingestão de grandes quantidades de ácido fólico. O ácido fólico pode ser reduzido a di-hidrofolato pela enzima di-hidrofolato-redutase (Figura 33-3, seção 3) e, portanto, atua como fonte do tetra-hidrofolato necessário à síntese das purinas e do dTMP, cuja presença, por sua vez, é necessária à síntese de DNA.

A deficiência de vitamina B_{12} provoca o acúmulo de homocisteína, devido à formação reduzida de metilcobalamina, necessária à conversão da homocisteína em metionina (Figura 33-3, seção 1). O aumento dos níveis séricos de homocisteína pode contribuir para o estabelecimento do diagnóstico de deficiência de vitamina B_{12} (Tabela 33-2). Com base em estudos

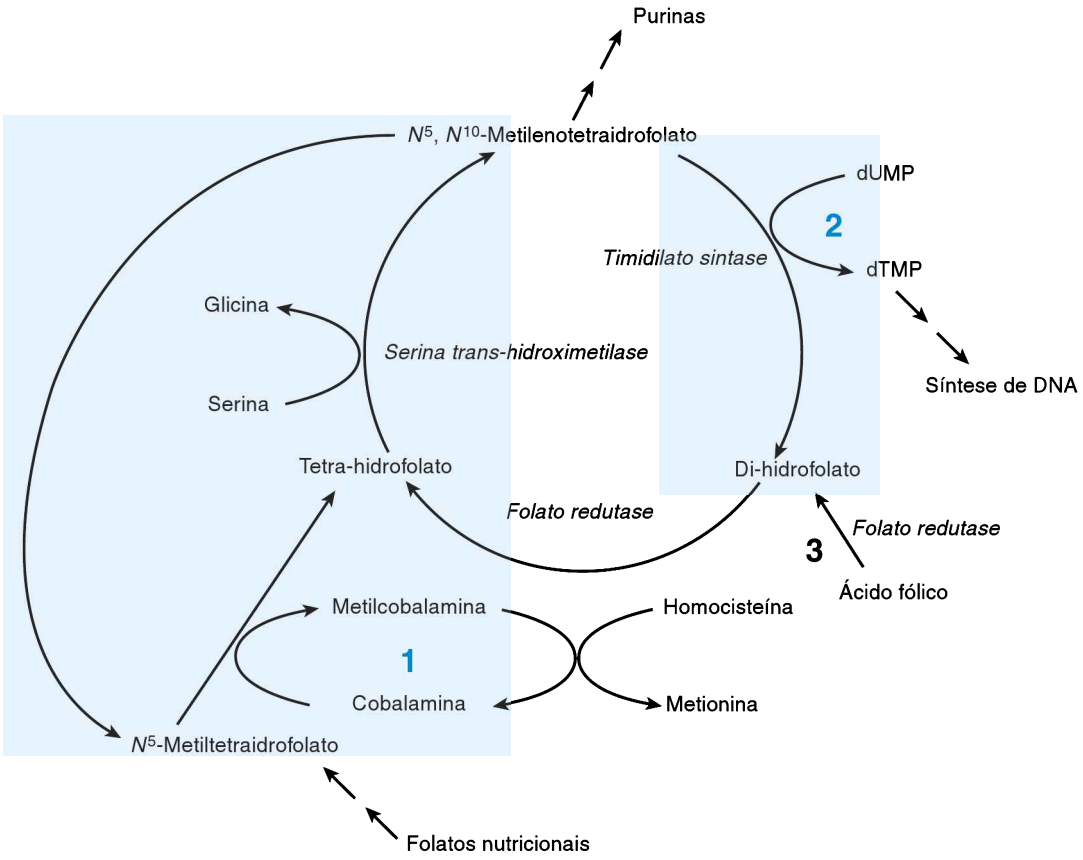


FIGURA 33-3 Reações enzimáticas que utilizam folatos. A **seção 1** mostra a reação dependente de vitamina B_{12}, que possibilita a entrada da maioria dos folatos nutricionais no reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato, constituindo a "armadilha de folato" na deficiência de vitamina B_{12}. A **seção 2** mostra o ciclo do dTMP. A **seção 3** mostra a via de entrada do ácido fólico no reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato. As setas duplas indicam as vias com mais de uma etapa intermediária.

de observação, há evidências de que os níveis séricos elevados de homocisteína aumentam o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Entretanto, estudos clínicos randomizados não demonstraram uma redução definitiva dos eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico) em pacientes que usam suplementação da vitamina para reduzir o nível sérico de homocisteína.

A outra reação que exige a presença de vitamina B_{12} é a isomerização da metilmalonil-CoA em succinil-CoA pela enzima metilmalonil-CoA mutase (Figura 33-2B). Na deficiência de vitamina B_{12}, essa conversão não pode ocorrer, com consequente acúmulo do substrato, a metilmalonil-CoA, bem como a ácido metilmalônico. O aumento das concentrações séricas e urinárias de ácido metilmalônico pode ser usado para corroborar o diagnóstico de deficiência de vitamina B_{12} (Tabela 33-2). No passado, acreditava-se que o acúmulo anormal de metilmalonil-CoA causasse as manifestações neurológicas da deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, evidências mais recentes apontam para a ruptura da via de síntese da metionina como causa dos problemas neurológicos. Qualquer que seja a explicação bioquímica fornecida para a lesão neurológica, o aspecto importante é que, na presença de deficiência de vitamina B_{12}, a administração de ácido fólico não impedirá as manifestações neurológicas, apesar de corrigir, em grande parte, a anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12}.

Farmacologia clínica

A vitamina B_{12} é utilizada no tratamento ou na prevenção de sua deficiência. A manifestação clínica mais característica da deficiência de vitamina B_{12} é a anemia megaloblástica macrocítica (Tabela 33-2), que com frequência está associada a leucopenia ou trombocitopenia leves ou moderadas (ou ambas) e a uma medula óssea hipercelular característica, com acúmulo de células eritroides megaloblásticas e outras células precursoras. A síndrome neurológica associada à deficiência de vitamina B_{12} começa habitualmente com parestesias nos nervos periféricos e fraqueza, evoluindo para a espasticidade, ataxia e outras disfunções do sistema nervoso central. A correção da deficiência de vitamina B_{12} interrompe a progressão da doença neurológica, mas pode não reverter por completo os sintomas neurológicos que já estão presentes há vários meses. Embora os pacientes com anormalidades neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B_{12} tenham, em sua maioria, anemia megaloblástica quando examinados pela primeira vez, alguns pacientes exibem poucas anormalidades hematológicas ou nenhuma.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de anemia megaloblástica, é necessário determinar se a causa reside na deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico. (Outras causas de anemia megaloblástica são muito raras.) Em geral, a causa pode ser determinada com a medição dos níveis séricos das vitaminas. O teste de Schilling, que mede a absorção e a excreção urinária de vitamina B_{12} marcada com isótopo radioativo, pode ser usado para definir com maior precisão o mecanismo de má absorção da vitamina B_{12} quando se constata ser a causa da anemia megaloblástica.

As causas mais comuns de deficiência de vitamina B_{12} consistem em anemia perniciosa, gastrectomia parcial ou total e condições que afetam a porção distal do íleo, como síndromes de má absorção, doença intestinal inflamatória ou ressecção do intestino delgado.

A **anemia perniciosa** resulta da secreção deficiente de fator intrínseco pelas células da mucosa gástrica. Os pacientes com anemia perniciosa apresentam atrofia gástrica e não conseguem secretar o fator intrínseco (nem ácido clorídrico). O teste de Schilling revela uma redução da absorção de vitamina B_{12} marcada com isótopo radioativo, corrigida quando se administra fator intrínseco com a vitamina B_{12} radioativa, visto que a vitamina pode ser então normalmente absorvida.

Ocorre também deficiência de vitamina B_{12} quando a região do íleo distal que absorve o complexo de vitamina B_{12}-fator intrínseco sofre lesão, como nos casos em que o íleo é acometido por doença inflamatória intestinal ou cirurgicamente ressecado. Nessas situações, a vitamina B_{12} marcada com isótopo radioativo não é absorvida no teste de Schilling, mesmo quando se acrescenta fator intrínseco. Foi constatado que raros casos de deficiência de vitamina B_{12} em crianças são secundários à deficiência congênita de fator intrínseco ou a defeitos dos sítios receptores para o complexo de vitamina B_{12}-fator intrínseco localizados na porção distal do íleo.

Quase todos os casos de deficiência de vitamina B_{12} são provocados por sua má absorção; por conseguinte, o tratamento exige injeções parenterais da vitamina. Para os pacientes que apresentam doenças potencialmente reversíveis, a doença subjacente deve ser tratada após tratamento inicial com vitamina B_{12} parenteral. Todavia, a maioria dos pacientes não apresenta síndromes curáveis de deficiência e exigem tratamento permanente com vitamina B_{12}.

A vitamina B_{12} para injeção parenteral está disponível na forma de cianocobalamina ou hidroxocobalamina. Esta última é preferida, visto que se liga com mais força às proteínas e, portanto, permanece por mais tempo na circulação. A terapia inicial deve consistir na aplicação de 100 a 1.000 mcg de vitamina B_{12} por via intramuscular, diariamente ou em dias alternados, durante 1 a 2 semanas, a fim de restaurar as reservas corporais. A terapia de manutenção consiste na administração de 100 a 1.000 mcg por via intramuscular, uma vez ao mês, pelo resto da vida. Se houver anormalidades neurológicas, é necessário administrar injeções de manutenção a cada 1 a 2 semanas, durante 6 meses, antes de se passar a um esquema de injeções mensais. As misturas orais de vitamina B_{12}-fator intrínseco e extratos hepáticos não devem ser utilizados no tratamento da deficiência de vitamina B_{12}; todavia, a administração diária de doses orais de 1.000 mcg de vitamina B_{12} costuma ser suficiente no tratamento de pacientes com anemia perniciosa, que recusam ou não conseguem tolerar as injeções. Uma vez obtida a remissão da anemia perniciosa após terapia parenteral com vitamina B_{12}, esta pode ser administrada por via intranasal, como *spray* ou gel.

ÁCIDO FÓLICO

São necessárias formas reduzidas de ácido fólico para as reações bioquímicas essenciais que fornecem precursores para a síntese de aminoácidos, purinas e DNA. A deficiência de folato é relativamente comum, embora a deficiência seja corrigida com facilidade pela administração de ácido fólico. As consequências da deficiência de folato ultrapassam o problema da anemia, visto que essa deficiência está implicada como causa de malformações congênitas em recém-nascidos e talvez na doença vascular (ver Quadro: Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública).

Química

O ácido fólico (ácido pteroilglutâmico) é composto de um heterociclo (pteridina), ácido *p*-aminobenzoico e ácido glutâmico (Figura 33-4). Vários radicais de ácido glutâmico estão fixados à porção pteroil da molécula, resultando na formação

Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública

Desde janeiro de 1998, todos os produtos preparados a partir de cereais enriquecidos nos EUA e no Canadá devem ser suplementados com ácido fólico. Essas exigências foram determinadas com vistas à redução da incidência de defeitos congênitos do tubo neural (DTN). Estudos epidemiológicos realizados mostram a existência de uma forte correlação entre a deficiência materna de ácido fólico e a incidência de DTN, como espinha bífida e anencefalia. A exigência de suplementação de ácido fólico é uma medida de saúde pública voltada ao número significativo de mulheres, nos EUA, que não recebem cuidados pré-natais e que não têm consciência da importância da ingestão adequada de ácido fólico para a prevenção de defeitos congênitos em seus filhos. Estudos de observação realizados em países que enriquecem os cereais com ácido fólico constataram que a suplementação está associada a uma redução significativa (20 a 25%) nas taxas de DTN. Os estudos também sugerem que as taxas de outros tipos de anomalias congênitas (cardíacas e orofaciais) declinaram desde o início da suplementação.

Pode haver um benefício adicional para os adultos. O N^5-metiltetra-hidrofolato é necessário para a conversão da homocisteína em metionina (Figura 33-2; Figura 33-3, reação 1). O comprometimento da síntese de N^5-metiltetraidrofolato resulta em elevação das concentrações séricas de homocisteína. Os dados reunidos de diversas fontes sugerem a existência de uma correlação positiva entre os níveis séricos elevados de homocisteína e o desenvolvimento de doenças vasculares oclusivas, como cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico. Os dados clínicos sugerem que o programa de suplementação de folato melhorou a condição do ácido fólico e reduziu a prevalência de hiper-homocisteinemia em uma população de adultos de meia-idade e idosos que não utilizavam suplementos da vitamina. Há também evidências de que o ácido fólico em quantidades adequadas fornece proteção contra vários cânceres, inclusive câncer colorretal, de mama e cervical.

Embora os benefícios potenciais da suplementação de ácido fólico durante a gravidez sejam notáveis, a decisão quanto ao seu uso em cereais foi controvertida. Conforme descrito no texto, a ingestão de ácido fólico pode corrigir de modo parcial ou totalmente a anemia causada por deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, a suplementação de ácido fólico não impede a lesão neurológica potencialmente irreversível provocada pela deficiência de vitamina B_{12}. Os indivíduos com anemia perniciosa e outras formas de deficiência de vitamina B_{12} são habitualmente identificados devido a sinais e sintomas de anemia, que costumam ocorrer antes do aparecimento dos sintomas neurológicos. Alguns oponentes da suplementação de ácido fólico estavam preocupados com a possibilidade de que a sua ingestão aumentada na população em geral mascarasse a deficiência de vitamina B_{12} e aumentasse a prevalência de doença neurológica na população idosa. Para se ter uma visão geral da situação, cerca de 4.000 gestações anualmente nos EUA, incluindo 2.500 nascimento vivos, estão associadas à ocorrência de DTN. Por outro lado, estima-se que mais de 10% da população idosa nos EUA, ou vários milhões de pessoas, correm risco de sofrer as complicações neuropsiquiátricas da deficiência de vitamina B_{12}. Ao reconhecer essa controvérsia, a *Food and Drug Administration* (FDA) manteve a exigência de suplementação de ácido fólico, porém em nível ligeiramente mais baixo. Com base em estudos observacionais e clínicos prospectivos, existe também a preocupação de que a presença de níveis elevados de ácido fólico possa aumentar o risco de algumas doenças, como câncer colorretal, em que o ácido fólico pode exibir uma curva semelhante a um sino. Existe a necessidade de mais pesquisa para se definir de modo mais acurado o nível ideal de enriquecimento do alimento com ácido fólico e as recomendações de suplementação em diferentes populações e grupos etários.

de monoglutamatos, triglutamatos ou poliglutamatos. O ácido fólico sofre redução, catalisada pela enzima di-hidrofolato redutase ("folato redutase"), produzindo ácido di-hidrofólico (Figura 33-3, seção 3). Depois, o tetra-hidrofolato é transformado em cofatores de folato, que apresentam unidades de um carbono ligadas ao nitrogênio-5, ao nitrogênio-10 ou a ambas as posições (Figura 33-3). Os cofatores de folato são convertidos entre si por meio de várias reações enzimáticas e desempenham a importante função bioquímica de doar unidades de um carbono em vários níveis de oxidação. Na maioria desses casos, o tetra-hidrofolato é regenerado e torna-se disponível para reutilização.

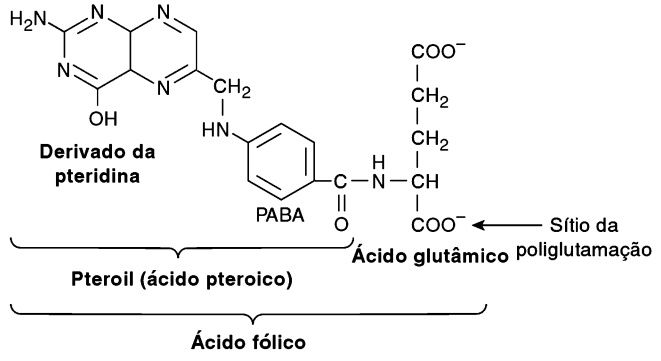


FIGURA 33-4 A estrutura do ácido fólico. (Reproduzida, com autorização, de Murray RK et al.: *Harper's Biochemistry*, 24th ed. McGraw-Hill, 1996.)

Farmacocinética

Nos EUA, a dieta média contém de 500 a 700 mcg de folatos por dia, dos quais de 50 a 200 mcg são habitualmente absorvidos, dependendo das necessidades metabólicas. As mulheres grávidas podem absorver até 300 a 400 mcg de ácido fólico por dia. São encontradas várias formas de ácido fólico em uma grande variedade de tecidos vegetais e animais, e as fontes mais ricas incluem levedura, fígado, rins e verduras. Em condições normais, são armazenados de 5 a 20 mg de folatos no fígado e em outros tecidos. Os folatos são excretados na urina e nas fezes e também destruídos por catabolismo, de modo que os níveis séricos declinam em poucos dias quando a ingestão da vitamina encontra-se diminuída. Como as reservas corporais de folatos são relativamente pequenas, e as necessidades diárias altas, pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência de ácido fólico e de anemia megaloblástica em 1 a 6 meses após a interrupção da ingestão de

ácido fólico, dependendo do estado nutricional do paciente e da taxa de utilização do folato.

O ácido fólico em sua forma inalterada sofre absorção rápida e completa na porção proximal do jejuno. Todavia, os folatos nutricionais consistem principalmente em formas de poliglutamato do N^5-metiltetraidrofolato. Antes de sua absorção, todos os resíduos glutamil dos poliglutamatos precisam ser hidrolisados pela enzima α-1-glutamil transferase ("conjugase") na borda em escova da mucosa intestinal. O monoglutamato N^5-metiltetraidrofolato é depois transportado na corrente sanguínea por transporte ativo e passivo e, a seguir, distribuído por todo o corpo. No interior das células, o N^5-metiltetraidrofolato é convertido em tetra-hidrofolato pela reação de desmetilação, que exige a presença de vitamina B_{12} (Figura 33-3, seção 1).

Farmacodinâmica

Os cofatores de tetra-hidrofolato participam nas reações de transferência de um carbono. Conforme descrito na discussão sobre vitamina B_{12}, uma dessas reações essenciais produz o dTMP necessário à síntese de DNA. Nessa reação, a enzima timidilato sintase catalisa a transferência de uma unidade de um carbono do N^5,N^{10}-metilenotetraidrofolato para o monofosfato de desoxiuridina (dUMP), formando dTMP (Figura 33-3, seção 2). Ao contrário de todas as outras reações enzimáticas que utilizam cofatores de folato, o cofator, nessa reação, é oxidado a di-hidrofolato, e, para cada mol de dTMP produzido, ocorre consumo de 1 mol de tetra-hidrofolato. Nos tecidos em rápida proliferação, são consumidas quantidades consideráveis de tetra-hidrofolato nessa reação, e a síntese contínua de DNA exige uma regeneração constante de tetra-hidrofolato por meio da redução do di-hidrofolato, que é catalisada pela enzima di-hidrofolato redutase. O tetra-hidrofolato assim produzido pode formar novamente o cofator N^5,N^{10}-metilenotetraidrofolato sob a ação da serina *trans*-hidroximetilase, possibilitando, assim, a síntese contínua de dTMP. As atividades catalíticas combinadas da dTMP sintase, da di-hidrofolato redutase e da serina *trans*-hidroximetilase são designadas como *ciclo de síntese do dTMP*. As enzimas no ciclo do dTMP constituem os alvos de dois agentes antineoplásicos; o metotrexato inibe a di-hidrofolato redutase, e um metabólito da 5-fluorouracila inibe a timidilato sintase (ver Capítulo 54).

Os cofatores de tetra-hidrofolato participam de várias outras reações essenciais. O N^5-metilenotetraidrofolato é necessário à reação dependente de vitamina B_{12}, que gera metionina a partir da homocisteína (Figura 33-2A; Figura 33-3, seção 1). Além disso, os cofatores de tetra-hidrofolato doam unidades de um carbono durante a nova *síntese* das purinas essenciais. Nessas reações, ocorre regeneração do tetra-hidrofolato, que pode retornar ao reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato.

Farmacologia clínica

A deficiência de folato resulta em anemia megaloblástica, que é microscopicamente indistinguível da anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12} (ver anteriormente). Todavia, a deficiência de folato não provoca a síndrome neurológica característica observada na deficiência de vitamina B_{12}. Em pacientes com anemia megaloblástica, a condição do folato é avaliada pelas determinações dos níveis de folato sérico ou eritrocitário. Os níveis eritrocitários de folato com frequência têm maior valor diagnóstico do que os séricos, visto que estes últimos tendem a ser lábeis e não refletem necessariamente os níveis teciduais.

A deficiência de ácido fólico com frequência é causada pela ingestão nutricional inadequada de folatos. Os pacientes com dependência de álcool e aqueles com doença hepática podem desenvolver deficiência de ácido fólico, devido à dieta inadequada e à diminuição das reservas hepáticas de folato. As mulheres grávidas e os pacientes com anemia hemolítica apresentam necessidades aumentadas de folato e podem se tornar deficientes em ácido fólico, sobretudo se a dieta for marginal. As evidências apontam para a deficiência materna de ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural no feto. (Ver Quadro: Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública.) Os pacientes com síndromes de má absorção também desenvolvem deficiência de ácido fólico. Os pacientes que necessitam de diálise renal correm risco de desenvolver deficiência de ácido fólico, visto que os folatos são removidos do plasma durante o procedimento de diálise.

A deficiência de ácido fólico pode ser causada por fármacos. O metotrexato e, em menor grau, a trimetoprima e a pirimetamina, inibem a di-hidrofolato redutase e podem levar a uma deficiência de cofatores de folato e, em última análise, ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. A terapia a longo prazo com fenitoína também pode causar deficiência de folato, porém apenas em poucos casos provoca anemia megaloblástica.

A administração parenteral de ácido fólico raramente é necessária, visto que o ácido fólico por via oral é bem absorvido, mesmo em pacientes com síndromes de má absorção. A administração diária de uma dose de 1 mg de ácido fólico por via oral é suficiente para reverter a anemia megaloblástica, restaurar os níveis séricos normais de folato e repor as reservas corporais de folatos em quase todos os pacientes. O tratamento deve ser mantido até a remoção ou correção da causa subjacente da deficiência. Pode ser necessário um tratamento permanente para pacientes com má absorção ou dieta inadequada. Deve-se considerar a suplementação de ácido fólico para evitar a deficiência de ácido fólico em pacientes de alto risco, inclusive mulheres grávidas, dependentes de álcool, pacientes com anemia hemolítica, doença hepática ou certas doenças da pele, e pacientes submetidos a diálise renal.

■ FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS

Os fatores de crescimento hematopoiéticos consistem em hormônios glicoproteicos, que regulam a proliferação e a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas na medula óssea. Os primeiros fatores de crescimento identificados foram denominados fatores de estimulação de colônias, em virtude de sua capacidade de estimular o crescimento *in vitro* de colônias de vários tipos de células progenitoras da medula óssea. Muitos desses fatores de crescimento foram purificados e clonados, e seus efeitos sobre a hematopoiese foram bastante estudados. São produzidas quantidades suficientes desses fatores de crescimento para uso clínico por meio da tecnologia do DNA recombinante.

Entre os fatores de crescimento hematopoiéticos conhecidos, a **eritropoietina (α-epoietina e β-epoietina, o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), o fator de estimulação de colônias-macrófagos (GM-CSF) e a interleucina-11 (IL-11)** estão disponíveis para uso clínico. O **romiplostim** é um novo agente biológico que ativa o receptor de trombopoietina.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e fármacos que simulam a sua ação exercem efeitos complexos sobre a função

de uma ampla variedade de tipos de células, inclusive não hematológicas. Sua utilidade em outras áreas da medicina, particularmente como fármacos antineoplásicos e anti-inflamatórios potenciais, está sendo investigada.

ERITROPOIETINA

Química e farmacocinética

A eritropoietina, uma glicoproteína de 34 a 39 kDa, consiste no primeiro fator de crescimento hematopoiético humano a ser isolado. A princípio, foi purificada da urina de pacientes com anemia grave. A eritropoietina humana recombinante (rHuEPO, α-epoietina) é produzida em um sistema de expressão de células de mamífero. Após administração intravenosa, a eritropoietina apresenta meia-vida sérica de 4 a 13 horas em pacientes com insuficiência renal crônica. Não é depurada por diálise. É expressa em unidades internacionais (UI). A α-darbepoietina é uma forma modificada de eritropoietina, mais intensamente glicosilada em consequência de modificações dos aminoácidos. A α-darbepoietina tem uma meia-vida duas a três vezes mais longa do que a α-epoietina. A metoxipolietilenoglicol-β-epoietina é uma isoforma da eritropoietina ligada de modo covalente a um longo polímero de polietilenoglicol. Esse produto recombinante de vida longa é administrado em uma dose única intravenosa ou subcutânea a intervalos de 2 semanas ou mensais enquanto a α-epoietina é geralmente administrada três vezes por semana, e a darbepoietina, uma vez por semana.

Farmacodinâmica

A eritropoietina estimula a proliferação e a diferenciação das células eritroides ao interagir com receptores de eritropoietina nos progenitores eritroides. O receptor de eritropoietina é um membro da superfamília JAK/STAT de receptores de citosinas, que utilizam a fosforilação proteica e a ativação de fatores de transcrição para regular a função celular (ver Capítulo 2). A eritropoietina também induz a liberação de reticulócitos da medula óssea. A eritropoietina endógena é produzida principalmente nos rins. Em resposta à hipoxia tecidual, ocorre maior produção de eritropoietina pelo aumento da taxa de transcrição do seu gene. Esse processo leva à correção da anemia, contanto que a resposta da medula óssea não esteja comprometida por alguma deficiência nutricional dos eritrócitos (particularmente deficiência de ferro), distúrbios primários da medula óssea (ver adiante) ou supressão da medula por fármacos ou doenças crônicas.

Normalmente, existe uma relação inversa entre o hematócrito ou o nível de hemoglobina e os níveis séricos de eritropoietina. Os indivíduos não anêmicos apresentam níveis séricos de eritropoietina inferiores a 20 UI/L. À medida que o hematócrito e os níveis de hemoglobina declinam, e a anemia torna-se mais grave, ocorre uma elevação exponencial nos níveis séricos de eritropoietina. Em geral, os pacientes com anemia moderadamente grave apresentam níveis de eritropoietina na faixa de 100 a 500 UI/L, enquanto aqueles com anemia grave podem ter níveis de milhares de UI/L. A exceção mais importante a essa relação inversa é observada na anemia da insuficiência renal crônica. Em pacientes com doença renal, os níveis de eritropoietina estão habitualmente baixos, visto que os rins são incapazes de produzir o fator de crescimento. Esses pacientes têm mais tendência a responder ao tratamento com eritropoietina exógena. Na maioria dos distúrbios primários da medula óssea (anemia aplásica, leucemias, distúrbios mieloproliferativos e mielodisplásicos, etc.) e na maioria das anemias nutricionais e secundárias, os níveis de eritropoietina endógena apresentam-se elevados, de modo que existe menos probabilidade de ocorrer uma resposta à eritropoietina exógena (ver adiante).

Farmacologia clínica

A disponibilidade de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) teve um impacto positivo significativo para pacientes com vários tipos de anemia (Tabela 33-4). Os AEE melhoram o

TABELA 33-4 Usos clínicos dos fatores de crescimento hematopoiéticos e agentes que simulam suas ações

Fator de crescimento hematopoiético	Condições clínicas para tratamento ou prevenção	Receptores
Eritropoietina, α-darbepoietina	Anemia	Pacientes com insuficiência renal crônica
		Pacientes infectados pelo HIV tratados com zidovudina
		Pacientes com câncer tratados com quimioterapia mielossupressora
		Pacientes programados para submeter-se a cirurgia eletiva não cardíaca não vascular
Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF; filgrastim) e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Pacientes com câncer tratados com quimioterapia mielossupressora
		Pacientes com neutropenia crônica grave
		Pacientes em recuperação de transplante de medula óssea
	Transplante de células-tronco ou de medula óssea	Pacientes com neoplasias malignas não mieloides ou outras condições que estão sendo tratadas com transplante de células-tronco ou de medula óssea
	Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP)	Doadores de células-tronco para transplante alogênico ou autólogo
Interleucina-11 (IL-11, oprelvecina)	Trombocitopenia	Pacientes com neoplasias malignas não mieloides que recebem quimioterapia mielossupressora
Romiplostim	Trombocitopenia	Pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática

hematócrito e o nível de hemoglobina, eliminam com frequência a necessidade de transfusões e produzem uma melhoria confiável nos índices de qualidade de vida. Os AEE são usados em pacientes com anemia secundária à doença renal crônica. Em pacientes tratados com AEE, observa-se uma elevação da contagem de reticulócitos em cerca de 10 dias, com aumento do hematócrito e dos níveis de hemoglobina em 2 a 6 semanas. As doses de AEE são ajustadas para se manter um nível-alvo de hemoglobina até 10 a 12 g/dL, sem contudo exceder esse valor. Para sustentar o aumento da eritropoiese, quase todos os pacientes com doença renal crônica necessitam de suplementação de ferro oral ou parenteral. A suplementação de folato também é necessária em alguns pacientes.

Em pacientes selecionados, a eritropoietina também é usada para reduzir a necessidade de transfusão de hemácias naqueles submetidos a quimioterapia mielossupressora para câncer, que apresentam níveis de hemoglobina <10 mg/dL, bem como em pacientes selecionados com síndromes mielodisplásicas de baixo risco e anemia exigindo transfusões de hemácias. Os pacientes que apresentam níveis séricos desproporcionalmente baixos de eritropoietina para o grau de anemia tendem a responder ao tratamento. Os pacientes com níveis de eritropoietina endógena inferiores a 100 UI/L tendem a responder, embora, em certas ocasiões, observe-se uma resposta em pacientes com níveis de eritropoietina situados entre 100 e 500 UI/L. A metoxipolietilenoglicol-β-epoietina não deve ser usada para o tratamento da anemia causada por quimioterapia do câncer, visto que um estudo clínico conduzido verificou uma taxa significativamente maior de mortalidade entre pacientes que receberam essa forma de eritropoietina.

A eritropoietina tem sido usada com sucesso na correção da anemia produzida pelo tratamento com zidovudina em pacientes com infecção pelo HIV e no tratamento da anemia do prematuro. Além disso, pode ser utilizada com vistas à redução da necessidade de transfusão em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia eletiva não cardíaca não vascular.

A eritropoietina é um dos fármacos proibidos pelo Comitê Olímpico Internacional. O uso de eritropoietina por atletas baseia-se na esperança de que o aumento na concentração de eritrócitos aumente o suprimento de oxigênio nos músculos e melhore o desempenho.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da eritropoietina consistem em hipertensão e complicações trombóticas. Em março de 2007, a FDA publicou um aviso de que pacientes com insuficiência renal crônica ou câncer, cujos níveis de hemoglobina aumentam para mais de 12 g/dL com o uso de AEE, correm maior risco de sofrer um evento trombótico, ou de que pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado têm maior risco de crescimento tumoral mais rápido. Essa advertência teve, como principal fundamento, dados de estudos clínicos de pacientes com doença renal crônica, indicando uma taxa aumentada de mortalidade e de eventos cardiovasculares (acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão) naqueles que receberam doses de um AEE para alcançar um nível alvo de hemoglobina de 12 a 16 g/dL, ou doses para manter um hematócrito normal (42%) *versus* um hematócrito-alvo mais baixo de 30%. Além disso, uma metanálise de 51 estudos clínicos controlados por placebo sobre pacientes com câncer relatou uma taxa aumentada de mortalidade e trombose venosa naqueles aos quais foi administrado um AEE. Com base nas evidências acumuladas, recomenda-se que o nível de hemoglobina não ultrapasse 12 g/dL em pacientes com doença renal crônica em uso de AEE, e que os AEE sejam usados de modo conservador em pacientes com câncer (p. ex., quando os níveis de hemoglobina são < 10 g/dL), utilizando a menor dose necessária para evitar a administração de transfusão.

As reações alérgicas aos AEE têm sido infrequentes. Houve um pequeno número de casos de aplasia eritroide pura (AEP), acompanhada de anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina. A aplasia eritroide pura foi mais observada em pacientes submetidos a diálise, tratados por um longo período de tempo com uma forma particular de α-epoietina por via subcutânea (com estabilizador de polissorbato 80, em lugar de albumina sérica humana), que não está disponível nos EUA. Após os órgãos regulamentares terem exigido a administração intravenosa do produto, em lugar da via subcutânea, houve uma redução na taxa de aplasia eritroide pura associada aos AEE. Entretanto, raros casos são ainda registrados com todos os AEE administrados por via subcutânea por longos períodos de tempo a pacientes com doença renal crônica.

FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES

Química e farmacocinética

O **G-CSF** e o **GM-CSF**, os dois fatores de crescimento mieloides atualmente disponíveis para uso clínico, foram originalmente purificados de cultura de linhagens celulares humanas (Tabela 33-4). O G-CSF humano recombinante (**rHuG-CSF; filgrastim**) é produzido em um sistema de expressão bacteriano. Trata-se de um peptídeo não glicosilado de 175 aminoácidos, com peso molecular de 18 kDa. O GM-CSF humano recombinante (**rHuGM-CSF; sargramostim**) é produzido em um sistema de expressão de levedura. Trata-se de um peptídeo parcialmente glicosilado de 127 aminoácidos, com três espécies moleculares com pesos moleculares de 15,500; 15,800 e 19,500. Essas preparações apresentam meias-vidas séricas de 2 a 7 horas após administração intravenosa ou subcutânea. O **pegfilgrastim**, um produto de conjugação covalente do filgrastim com uma forma de polietilenoglicol, tem uma meia-vida sérica muito mais longa do que a do G-CSF recombinante, de modo que pode ser injetado em dose única por ciclo de quimioterapia mielossupressora, em vez de diariamente, durante vários dias. O **lenograstim**, muito usado na Europa, é uma forma glicosilada do G-CSF recombinante.

Farmacodinâmica

Os fatores de crescimento mieloides estimulam a proliferação e a diferenciação ao interagirem com receptores específicos presentes nas células progenitoras mieloides. À semelhança do receptor de eritropoietina, esses receptores são membros da superfamília JAK/STAT (ver Capítulo 2). O G-CSF estimula a proliferação e a diferenciação de progenitores já comprometidos na linhagem dos neutrófilos. Além disso, ativa a atividade fagocítica dos neutrófilos maduros e prolonga a sua sobrevida na circulação. O G-CSF também tem uma notável capacidade de mobilizar as células-tronco hematopoiéticas, isto é, de aumentar a sua concentração no sangue periférico. Esse efeito biológico está na origem

de um grande avanço nos transplantes — o uso de **células-tronco do sangue periférico (CTSP)**, em vez de células-tronco da medula óssea para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas ou alogênicas (ver adiante).

O GM-CSF apresenta ações biológicas mais amplas do que o G-CSF. Trata-se de um fator de crescimento hematopoiético multipotencial, que estimula a proliferação e a diferenciação das células progenitoras granulocíticas imaturas e em fase final de maturação, bem como dos progenitores eritroides e megacariocíticos. À semelhança do G-CSF, o GM-CSF também estimula a função dos neutrófilos maduros. O GM-CSF atua em conjunto com a interleucina-2 para estimular a proliferação de células T e parece atuar como fator ativo nos locais de inflamação. O GM-CSF mobiliza as células células-tronco do sangue periférico, porém é significativamente menos eficaz e mais tóxico do que o G-CSF nesse aspecto.

Farmacologia clínica

A. Neutropenia induzida por quimioterapia do câncer

A neutropenia constitui um efeito colateral comum dos agentes citotóxicos usados no tratamento do câncer e aumenta o risco de infecção grave em pacientes submetidos a quimioterapia. Diferentemente do tratamento da anemia e da trombocitopenia, a transfusão em pacientes neutropênicos com granulócitos obtidos de doadores raramente é efetuada e tem sucesso limitado. A introdução do G-CSF, em 1991, representou um marco no tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia. Esse fator de crescimento acelera bastante a taxa de recuperação dos neutrófilos após quimioterapia mielossupressora em doses intensivas (Figura 33-5). Diminui a duração da neutropenia e, em geral, eleva a contagem mínima dos neutrófilos observada após um ciclo de quimioterapia.

A capacidade do G-CSF de aumentar as contagens de neutrófilos após quimioterapia mielossupressora é quase universal, porém o seu impacto sobre a evolução clínica varia. Muitos estudos clínicos e metanálises, porém nem todos, demonstraram que o G-CSF reduz os episódios de neutropenia febril, as necessidades de antibióticos de amplo espectro, as infecções e os dias de hospitalização. Os estudos clínicos realizados não demonstraram qualquer melhora da sobrevida em pacientes com câncer tratados com G-CSF. As diretrizes clínicas para o uso do G-CSF após quimioterapia citotóxica recomendam que seja reservado para pacientes com alto risco de neutropenia febril com base na idade, história clínica e características da doença; para pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia intensiva que correm um risco de mais de 40% de neutropenia febril; para pacientes com episódio precedente de neutropenia febril após quimioterapia citotóxica; para pacientes com alto risco de neutropenia febril; e para aqueles que têm pouca probabilidade de sobreviver a um episódio de neutropenia febril. O pegfilgrastim constitui uma alternativa ao G-CSF na prevenção da neutropenia febril induzida por quimioterapia. O pegfilgrastim pode ser administrado em dose única por ciclo de quimioterapia e reduzir um pouco mais o período de neutropenia grave do que o G-CSF.

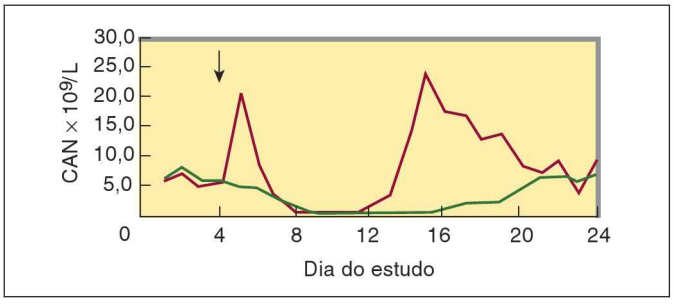


FIGURA 33-5 Efeitos do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF; *linha vermelha*) ou do placebo (*linha verde*) sobre a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) após quimioterapia citotóxica para câncer de pulmão. As doses dos fármacos quimioterápicos foram administradas nos dias 1 e 3. As injeções de G-CSF ou de placebo foram iniciadas no dia 4 e continuadas diariamente até o dia 12 ou 16. O primeiro pico na CAN reflete o recrutamento de células maduras pelo G-CSF. O segundo pico reflete um acentuado aumento na produção de novos neutrófilos pela medula óssea sob a estimulação do G-CSF. (A CAN normal é de 2,2 a 8,6 x 10^9/L.) (Modificada e reproduzida, com autorização, de Crawford J et al.: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N. Engl J Med 1991;325:164.)

À semelhança do G-CSF e do pegfilgrastim, o GM-CSF também diminui a duração da neutropenia após quimioterapia citotóxica. Tem sido mais difícil mostrar que o GM-CSF reduz a incidência de neutropenia febril, provavelmente porque o próprio GM-CSF pode induzir febre. No tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia, inicia-se a administração de G-CSF, 5 mcg/kg/dia, ou de GM-CSF, 250 mcg/m^2/dia, em 24 a 72 horas após se completar a quimioterapia, sendo o seu uso mantido até que a contagem absoluta de neutrófilos ultrapasse 10.000 células/μL. O pegfilgrastim é administrado em dose única de 6 mg.

A utilidade e a segurança dos fatores de crescimento mieloides no tratamento de suporte pós-quimioterapia de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) têm sido objeto de vários estudos clínicos. Como as células leucêmicas surgem de progenitores, cuja proliferação e diferenciação são normalmente reguladas por fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo GM-CSF e G-CSF, houve certa preocupação de que os fatores de crescimento mieloides pudessem estimular o crescimento das células leucêmicas e aumentar a taxa de recidiva. Os resultados de estudos clínicos randomizados sugerem que tanto o G-CSF quanto o GM-CSF são seguros após tratamento de indução e de consolidação da leucemia mieloide e linfoblástica. Não houve nenhuma evidência de que esses fatores de crescimento reduzam a taxa de remissão ou aumentem a de recidiva. Pelo contrário, os fatores de crescimento aceleram a recuperação dos neutrófilos e reduzem as taxas de infecção e os dias de hospitalização do paciente. Tanto o G-CSF quanto o GM-CSF foram aprovados pela FDA para o tratamento de pacientes com LMA.

B. Outras aplicações

O G-CSF e o GM-CSF também demonstraram efetividade no tratamento da neutropenia associada à **neutropenia congênita**, **neutropenia cíclica**, **mielodisplasia** e **anemia aplásica**. Muitos pacientes com esses distúrbios respondem com uma elevação imediata e algumas vezes notável da contagem de neutrófilos. Em alguns casos, essa resposta resulta em diminuição na frequência de infecções. Como nem o G-CSF nem o GM-CSF estimulam a formação de eritrócitos e plaquetas, são algumas vezes usados em associação com outros fatores de crescimento para o tratamento da pancitopenia.

Os fatores de crescimento mieloides desempenham um importante papel no **transplante de células-tronco autólogas** em pacientes submetidos a quimioterapia em altas doses. A quimioterapia em altas doses com suporte de células-tronco autólogas está sendo cada vez mais utilizada no tratamento de pacientes com tumores que se mostram resistentes a doses convencionais de agentes quimioterápicos. Os esquemas em alta dose produzem mielossupressão extrema; a seguir, a mielossupressão é compensada pela reinfusão das próprias células-tronco hematopoiéticas do paciente (que são coletadas antes da quimioterapia). A administração de G-CSF ou de GM-CSF logo após transplante de células-tronco autólogas reduz o tempo necessário ao enxerto e à recuperação da neutropenia em pacientes que recebem células-tronco obtidas da medula óssea ou do sangue periférico. Esses efeitos são observados em pacientes com linfomas ou tumores sólidos tratados. O G-CSF e o GM-CSF também são utilizados para suporte de pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea alogênica como tratamento de neoplasias malignas hematológicas ou estados de insuficiência medular. Nesse contexto, os fatores de crescimento aceleram a recuperação da neutropenia, sem aumentarem a incidência de doença de enxerto *versus* hospedeiro aguda.

Talvez o papel mais importante desempenhado pelos fatores de crescimento mieloide no transplante seja a mobilização de CTSP. As células-tronco coletadas do sangue periférico quase substituíram a medula óssea como preparação hematopoiética utilizada para transplante autólogo e alogênico. As células podem ser coletadas de modo ambulatorial, por meio de um procedimento que evita grande parte dos riscos e do desconforto associados à coleta de medula óssea, inclusive a necessidade de anestesia geral. Além disso, há evidências de que o transplante de CTSP resulta em enxerto mais rápido de todas as linhagens de células hematopoiéticas e em redução das taxas de falha do enxerto ou recuperação tardia das plaquetas.

O G-CSF é a citosina mais usada para mobilização de CTSP, devido à sua maior eficácia e toxicidade reduzida, em comparação com o GM-CSF. Para mobilizar as células-tronco para transplante autólogo, os doadores recebem 5 a 10 mcg/kg/dia por via subcutânea, durante 4 dias. No quinto dia, efetua-se a leucaférese. O sucesso do transplante com CTSP depende da transfusão de um número adequado de células-tronco. O CD34, um antígeno presente nas células progenitoras imaturas e ausente nas células comprometidas em estágio mais avançado de maturação, é utilizado como marcador para as células-tronco necessárias. A meta consiste na infusão de pelo menos 5×10^6 células CD34/kg; em geral, essa quantidade de células CD34 resulta em enxerto imediato e durável de todas as linhagens celulares. Podem ser necessárias várias leucaféreses separadas para a coleta de uma quantidade suficiente de células CD34, sobretudo de pacientes idosos ou expostos a radioterapia ou quimioterapia.

Para pacientes com mieloma múltiplo ou linfoma não Hodgkin que respondem de modo quase ótimo ao G-CSF isoladamente, pode-se acrescentar o novo mobilizador de células-tronco hematopoiéticas, o **plerixafor**, ao G-CSF. O plerixafor é uma molécula biciclam originalmente desenvolvida como fármaco anti-HIV, em virtude de sua capacidade de inibir o receptor de quimiocina CXC 4 (CXCR4), um correceptor para a entrada do HIV nos linfócitos T CD4+T (ver Capítulo 49). Os estudos clínicos preliminares do plerixafor revelaram uma notável capacidade de aumentar as células CD34 no sangue periférico. O plerixafor mobiliza as células CD34, impedindo a ligação da quimiocina, fator derivado de células do estroma 1α (SDF-1α), ao CXCR4 e direcionando as células CD34 para se "estabelecer" na medula óssea. O plerixafor é administrado por injeção subcutânea depois de 4 dias de tratamento com G-CSF e 11 horas antes da leucaférese; pode ser usado com o G-CSF por até quatro dias contínuos. O plerixafor é eliminado principalmente por via renal e precisa ter a sua dose ajustada em pacientes com comprometimento renal. O fármaco é bem tolerado; os efeitos colaterais mais comuns associados a seu uso consistem em reações no local de injeção, distúrbios gastrintestinais, tontura, fadiga e cefaleia.

Toxicidade

Embora os três fatores de crescimento exerçam efeitos semelhantes sobre as contagens de neutrófilos, o G-CSF e o pegfilgrastim são usados com mais frequência do que o GM-CSF, em virtude de sua melhor tolerância. O G-CSF e o pegfilgrastim podem causar dor óssea, que desaparece com a interrupção dos fármacos. O GM-CSF pode produzir efeitos colaterais mais graves, particularmente quando administrado em doses altas. Esses efeitos colaterais incluem febre, mal-estar, artralgias, mialgias e uma síndrome de extravasamento capilar, caracterizada por edema periférico e derrames pleurais ou pericárdicos. Podem ocorrer reações alérgicas, embora sejam infrequentes. A ruptura do baço constitui uma complicação rara, porém grave, do uso de G-CSF para CTSP.

FATORES DE CRESCIMENTO DOS MEGACARIÓCITOS

Os pacientes com trombocitopenia correm alto risco de hemorragia. Embora a transfusão de plaquetas seja comumente usada no tratamento da trombocitopenia, esse procedimento pode causar reações adversas no receptor; além disso, uma porcentagem significativa de pacientes não exibe o aumento esperado na contagem de plaquetas. A **trombopoietina** e a **IL-11** parecem constituir os principais reguladores endógenos da produção de plaquetas. Uma forma recombinante de IL-11 foi o primeiro agente a ter aprovação da FDA para o tratamento da trombocitopenia. A trombopoietina humana recombinante e uma forma peguilada de uma trombopoietina humana encurtada foram objetos de extensa investigação clínica na década de 1990. Entretanto, o desenvolvimento desses fármacos foi abandonado depois de verificada a formação de autoanticorpos contra a trombopoietina nativa em indivíduos saudáveis, causando trombocitopenia. Os esforços concentraram-se na investigação de novos agonistas peptídicos não imunogênicos do receptor de trombopoietina, conhecido como Mpl. O primeiro deles — o **romiplostim** — foi aprovado pela FDA, em 2008, para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática.

Química e farmacocinética

A **IL-11** é uma proteína de 65 a 85 kDa produzida por fibroblastos e células do estroma na medula óssea. A **oprelvecina,** a forma recombinante da IL-11, aprovada para uso clínico (Tabela 33-4), é produzida por expressão em *Escherichia coli.* A meia-vida da IL-11 é de 7 a 8 horas quando o fármaco é injetado por via subcutânea.

O **romiplostim** é um membro de uma nova classe de agentes terapêuticos denominados "pepticorpos", que são peptídeos com atividades biológicas essenciais, ligados de modo covalente a fragmentos de anticorpos que servem para aumentar a meia-vida do peptídeo. O romiplostim contém dois fragmentos F_c humanos ligados por dissulfeto, cada um deles ligado de forma covalente por uma sequência de poliglicina a uma cadeia peptídica contendo dois peptídeos de ligação de Mpl, que estão ligados um ao outro por uma segunda sequência de poliglicina. O peptídeo de ligação de Mpl foi selecionado de uma biblioteca de peptídeos com base na sua capacidade de ativar o receptor de trombopoietina em ensaios celulares. O peptídeo de ligação de Mpl não tem nenhuma homologia de sequência com a trombopoietina humana, e não há evidências, em estudos realizados em animais ou seres humanos, de que o peptídeo de ligação de Mpl ou romiplostim induza a formação de anticorpos contra a trombopoietina. Após a sua administração subcutânea, o romiplostim é eliminado pelo sistema reticuloendotelial, com meia-vida média de 3 a 4 dias. Sua meia-vida está inversamente relacionada com a contagem de plaquetas no soro; apresenta meia-vida mais longa em pacientes com trombocitopenia e mais curta naqueles cujas contagens de plaquetas se normalizaram.

O **eltrombopague**, uma pequena molécula agonista do receptor de trombopoietina, ativa por via oral, foi licenciada para uso, em 2008, por pacientes com trombocitopenia idiopática que não respondem adequadamente aos tratamentos de primeira linha. Devido a preocupações quanto à sua hepatotoxicidade e ocorrência de hemorragia, o eltrombopague é restrito para uso por médicos e pacientes registrados, e a sua administração exige uma estreita monitoração das enzimas hepáticas.

Farmacodinâmica

A IL-11 atua por meio de um receptor específico de citosina na superfície celular, estimulando o crescimento de múltiplas células linfoides e mieloides. Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento para estimular o crescimento de progenitores megacariocíticos primitivos e, sobretudo, para aumentar o número de plaquetas e neutrófilos no sangue periférico.

O romiplostim exibe alta afinidade com o receptor de Mpl humano. Produz um aumento dependente da dose na contagem de plaquetas, que começa dentro de 5 dias após a sua administração subcutânea e alcança um pico nos dias 12 a 15.

Farmacologia clínica

A IL-11 foi aprovada para prevenção secundária da trombocitopenia em pacientes submetidos a quimioterapia com agentes citotóxicos para o tratamento de cânceres não mieloides. Os estudos clínicos realizados mostram que a IL-11 diminui a quantidade de transfusões de plaquetas necessárias para pacientes que desenvolvem trombocitopenia grave após um ciclo anterior de quimioterapia. Embora a IL-11 exerça amplos efeitos estimuladores sobre as linhagens de células hematopoiéticas *in vitro,* ela não parece ter efeitos significativos sobre a leucopenia causada por quimioterapia mielossupressora. A IL-11 é administrada por via subcutânea, em uma dose de 50 mcg/kg/dia. É iniciada em 6 a 24 horas após o término da quimioterapia e continuada por 14 a 21 dias, ou até que a contagem de plaquetas aumente para mais de 50.000 células/μL.

Em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica que não responderam adequadamente a tratamento prévio com esteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia, o romiplostim aumentou significativamente a contagem de plaquetas na maioria dos casos. Em um estudo controlado por placebo de 6 semanas, em que pacientes foram tratados semanalmente com 1 ou com 3 mcg/kg, 12 de 16 pacientes alcançaram a faixa-alvo de contagem plaquetária de 50.000 a 450.000 plaquetas/μL. O romiplostim não parece diminuir a taxa de destruição de plaquetas na PTI, visto que as contagens plaquetárias retornaram a seus níveis de pré-tratamento após a interrupção do fármaco. Um estudo clínico aberto constatou que muitos pacientes mantiveram uma contagem de plaquetas de 100.000 plaquetas/μL ou mais durante um período de 48 semanas, e que 50% dos pacientes foram capazes de suspender outras terapias. O romiplostim é iniciado em uma dose subcutânea de 1 mcg/kg por semana e, em seguida, continuado na menor dose necessária à manutenção de uma contagem de pelo menos 50.000/μL.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da IL-11 consistem em fadiga, cefaleia, tontura e efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares incluem anemia (devido à hemodiluição), dispneia (causada pelo acúmulo de líquido nos pulmões) e arritmias atriais transitórias. Foi também observada a ocorrência de hipopotassemia em alguns pacientes. Todos esses efeitos colaterais parecem reversíveis.

O romiplostim parece bem tolerado, exceto pela ocorrência de cefaleia discreta no dia ao de sua administração. Uma preocupação potencial a longo prazo deriva do fato de que dois pacientes tratados com romiplostim apresentaram aumento da reticulina na medula óssea, um possível marcador de processos mielodisplásicos ou mieloproliferativos. Entretanto, nenhum desses pacientes teve qualquer evidência de aumento de fibrose do colágeno ou citogenética anormal da medula óssea.

RESUMO Agentes usados nas anemias e fatores de crescimento hematopoiéticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FERRO				
• Sulfato ferroso	Necessário para a biossíntese do heme e das proteínas contendo heme, inclusive hemoglobina e mioglobina	São necessários suprimentos adequados para síntese normal do heme • a deficiência resulta em produção inadequada do heme	Deficiência de ferro, que se manifesta na forma de anemia microcítica • preparação oral	Sistema endógeno complexo para a absorção, armazenamento e transporte do ferro • *Toxicidade*: A superdosagem aguda resulta em gastrenterite necrosante, dor abdominal, diarreia sanguinolenta, choque, letargia e dispneia • a sobrecarga crônica de ferro resulta em hemocromatose, com lesão do coração, fígado, pâncreas e outros órgãos • podem ocorrer falência de órgãos e morte
• *Gliconato ferroso e fumarato ferroso: Preparações de ferro orais*				
• *Ferrodextrano, complexo de ferro-sacarose e complexo de gliconato sódico de ferro: Preparações parenterais; podem causar dor, reações de hipersensibilidade*				
QUELANTES DO FERRO				
• Desferoxamina (ver também Capítulos 57 e 58)	Quelação do excesso de ferro	Reduz a toxicidade associada à sobrecarga aguda ou crônica de ferro	Intoxicação aguda pelo ferro; hemocromatose hereditária ou adquirida	A via preferida de administração é IM ou SC • *Toxicidade*: A administração IV rápida pode causar hipotensão • ocorreram neurotoxicidade e suscetibilidade aumentada a certas infecções com uso a longo prazo
• *Deferasirox: Quelante do ferro administrado por via oral para o tratamento da hemocromatose*				
VITAMINA B_{12}				
• Cianocobalamina • Hidroxocobalamina	Cofator necessário a reações enzimáticas essenciais que formam o tetra-hidrofolato, convertem a homocisteína em metionina e metabolizam a L-metilmalonil-CoA	São necessários suprimentos adequados para o metabolismo dos aminoácidos e ácidos graxos, bem como para síntese de DNA	Deficiência de vitamina B_{12} que se manifesta na forma de anemia megaloblástica e constitui a base da anemia perniciosa	A vitamina B_{12} por via parenteral é necessária para a anemia perniciosa e outras síndromes de má absorção • *Toxicidade*: Nenhuma toxicidade associada ao excesso de vitamina B_{12}
ÁCIDO FÓLICO				
• Folacina (ácido pteroilglutâmico)	Precursor de um doador essencial de grupos metila, usados para síntese de aminoácidos, purinas e desoxinucleotídeo	São necessários suprimentos adequados para reações bioquímicas essenciais envolvendo o metabolismo dos aminoácidos e a síntese de purinas e DNA	Deficiência de ácido fólico, que se manifesta na forma de anemia megaloblástica, e prevenção de defeitos congênitos do tubo neural	Oral; bem tolerado; a necessidade de administração parenteral é rara • *Toxicidade*: O ácido fólico não é tóxico em superdosagem; entretanto, o ácido fólico em grandes quantidades pode compensar parcialmente a deficiência de vitamina B_{12} e fazer com que indivíduos com deficiência de vitamina B_{12} não diagnosticada corram o risco das consequências neurológicas da deficiência dessa vitamina, que não são compensadas com ácido fólico

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGENTES ESTIMULADORES DOS ERITRÓCITOS				
• α-epoietina	Agonista dos receptores de eritropoietina expressos por progenitores dos eritrócitos	Estimula a proliferação e a diferenciação das células eritroides e induz a liberação de reticulócitos da medula óssea	Anemia, particularmente anemia associada à insuficiência renal crônica, infecção pelo HIV, câncer e prematuridade • prevenção da necessidade de transfusão em pacientes submetidos a determinados tipos de cirurgia eletiva	Administração IV ou SC, 1 a 3 vezes por semana • *Toxicidade*: Hipertensão, complicações trombóticas e, muito raramente, aplasia eritroide pura • para reduzir o risco de eventos CV graves, os níveis de hemoglobina devem ser mantidos em < 12 g/dL
• *α-darbepoietina: Forma glicosilada de ação longa, administrada semanalmente*				
• *Metoxipolietilenoglicol-β-epoietina: Forma de ação longa administrada 1 a 2 vezes por mês*				
FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES				
• Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF; filgrastim)	Estimula os receptores de G-CSF expressos em neutrófilos maduros e seus progenitores	Estimula a proliferação e diferenciação dos progenitores dos neutrófilos • ativa a atividade fagocítica dos neutrófilos maduros e aumenta o tempo de sua sobrevida • mobiliza as células-tronco hematopoiéticas	Neutropenia associada a neutropenia congênita, neutropenia cíclica, mielodisplasia e anemia aplásica • prevenção secundária da neutropenia em pacientes submetidos a quimioterapia citotóxica • mobilização das células do sangue periférico na preparação de transplante de células-tronco autólogas e alogênicas	Administração SC diária • *Toxicidade*: Dor óssea • raramente, ruptura do baço
• *Pegfilgrastim: Forma de ação longa do filgrastim, ligado de modo covalente a um tipo de polietilenoglicol*				
• *GM-CSF (sargramostim): Fator de crescimento mieloide que atua por meio de um receptor de GM-CSF distinto para estimular a proliferação e a diferenciação das células progenitoras granulocíticas imaturas e em fase avançada de maturação, e dos progenitores eritroides e megacariocíticos; os usos clínicos assemelham-se aos do G-CSF, porém o GM-CSF tende a causar febre, artralgia, mialgia e síndrome de extravasamento capilar*				
• *Plerixafor: Antagonista do CXCR4 usado em associação ao G-CSF para a mobilização das células do sangue periférico antes de transplante autólogo em pacientes com mieloma múltiplo ou linfoma não Hodgkin, cuja resposta é subótima ao G-CSF isoladamente*				
FATORES DE CRESCIMENTO MEGACARIOCÍTICOS				
• Oprelvecina (interleucina-11; IL-11)	Forma recombinante de uma citosina endógena • ativa os receptores de IL-11.	Estimula o crescimento de múltiplas células linfoides e mieloides, inclusive progenitores megacariocíticos • aumenta o número de plaquetas e neutrófilos circulantes	Prevenção secundária da trombocitopenia em pacientes submetidos a quimioterapia citotóxica para cânceres não mieloides	Injeção SC diária • *Toxicidade:* Fadiga, cefaleia, tontura, anemia, acúmulo de líquido nos pulmões e arritmias atriais transitórias
• *Romiplostim: Proteína obtida por engenharia genética, em que componentes Fc de um anticorpo humano são fundidos com múltiplas cópias de um peptídeo que estimula os receptores de trombopoietina; aprovado para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática*				
• *Eltrombopague: Ativo por via oral, uso restrito*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



α-darbepoietina
Parenteral: solução de 25, 40, 60, 100, 200, 300, 500 mcg/mL para injeção IV ou SC

α-epoietina (eritropoietina, EPO)
Parenteral: solução de 2.000, 3.000, 4.000, 10.000, 20.000, 40.000 UI/mL para injeção IV ou SC

β-epoietina (Metoxipolietilenoglicol-β-epoietina)
Parenteral: solução de 50, 100, 200, 300, 400, 600, 1.000 mcg/mL em frascos e seringas prontas para injeção IV ou SC

Ácido fólico (folacina, ácido pteroilglutâmico)
Oral: comprimidos de 0,4; 0,8, 1 mg
Parenteral: solução de 5 mg/mL para injeção

Deferasirox
Oral: comprimidos de 125, 250, 500 mg

Desferoxamina
Parenteral: 500, 2.000 mg de pó para reconstituição para injeção IM, SC ou IV

Eltrombopague
Oral: comprimidos de 25, 50, 75 mg

Filgrastim (G-CSF)
Parenteral: solução de 300 mcg/mL, 600 mcg/mL em frascos ou seringas prontas para injeção IV ou SC

Ferro
Oral: ver Tabela 33-3
Parenteral (ferro dextrano): solução de 50 mg de ferro elementar/mL para injeção IM ou IV
Parenteral (complexo de gliconato sódico de ferro): solução de 12,5 mg de ferro elementar/mL para injeção IV
Parenteral (Ferro-sacarose): solução de 20 mg de ferro elementar/mL para injeção IV

Oprelvecina (IL-11)
Parenteral: 5 mg de pó para reconstituição para injeção SC

Pegfilgrastim
Parenteral: solução de 6 mg/0,6 mL em seringa de dose única

Plerixafor
Parenteral: solução de 20 mg/mL para injeção SC

Romiplostim
Parenteral: 250, 500 mcg de pó para reconstituição para injeção SC

Sargramostim (GM-CSF)
Parenteral: 250 mcg de pó para reconstituição; solução de 500 mcg/mL

Vitamina B_{12} (cianocobalamina ou hidroxocobalamina)
Oral (cianocobalamina): comprimidos comuns ou pastilhas de 50, 100, 250, 500, 1.000 mcg; comprimidos ou pastilhas sublinguais de 500, 1.000, 2.500, 5.000, 6.000 mg; comprimidos de liberação controlada de 1.000, 1.500 mg
Nasal: 500 mcg/*spray*
Parenteral (cianocobalamina): 1.000, 5.000 mcg/mL para injeção IM ou SC
Parenteral (hidroxocobalamina): solução de 1.000 mcg/mL para injeção IM; 2,5 g de pó para reconstituição (antídoto para intoxicação por cianeto) para injeção IV

REFERÊNCIAS

Auerbach M, Al Talib K: Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73:528.

Barzi A, Sekeres MA: Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2010;77:37.

Bhana N: Granulocyte colony-stimulating factors in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Evidence based review. Curr Opin Oncol 2007;19:328.

Brittenham GM: Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. N Engl J Med 2011;364:146.

Clark SF: Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:122.

Crawford J et al.: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164.

Darshan D, Fraer DM, Anderson GJ: Molecular basis of iron-loading disorders. Expert Rev Mol Med 2010;12:e36.

Gertz MA: Current status of stem cell mobilization. Br J Haematol 2010;150:647.

Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR: Plerixafor: A peripheral blood stem cell mobilizer. Pharmacotherapy 2010;30:485.

McKoy JM et al.: Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. Transfusion 2008;48:1754.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: Sickle-cell disease. Lancet 2010; 376:2018.

Rizzo JD et al.: American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010;28:4996.

Sauer J, Mason JB, Choi SW: Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:30.

Solomon LR: Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2007;21:113.

Stasi R et al.: Thrombopoietic agents. Blood Rev 2010;24:179.

Winkelmayer WC: Confusion about the appropriate use of erythropoie -sis-stimulating agents in patients undergoing maintenance dialysis. Semin Dial 2010;23:486.

Wolff T et al.: Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150:632.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A anemia megaloblástica dessa paciente parece ser causada por deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina) em consequência do comprometimento da produção de fator intrínseco, resultando em absorção insuficiente de vitamina B_{12} pelo trato GI. É importante determinar as concentrações séricas de ácido fólico e de cobalamina, visto que a anemia megaloblástica pode resultar da deficiência de qualquer um desses dois nutrientes. É de particular importância diagnosticar a deficiência de vitamina B_{12}, visto que, se não for tratada, pode levar a uma lesão neurológica irreversível. A suplementação de folato, que pode compensar a anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12}, não impede o desenvolvimento de lesão neurológica em decorrência de tal deficiência. Para corrigir a deficiência de vitamina B_{12}, provavelmente essa paciente deve ser tratada com cobalamina por via parenteral, devido à absorção oral reduzida de vitamina B_{12}. A administração diária durante várias semanas deve ser seguida de doses semanais até se obter a normalização do hematócrito. Em seguida, devem ser administradas doses mensais para manutenção das reservas corporais de vitamina B_{12}.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

34

Fármacos usados nos distúrbios da coagulação

James L. Zehnder, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 25 anos de idade chega ao serviço de emergência com queixa de início agudo de dispneia e dor pleurítica. Encontrava-se em seu estado de saúde habitual até dois dias atrás, quando percebeu que sua perna esquerda estava inchada e avermelhada. Tomava contraceptivos orais como única medicação. A história familiar demonstrou ser significativa por uma história de "coágulos sanguíneos" em vários parentes do lado materno. O exame físico revela uma mulher ansiosa com sinais vitais estáveis. O membro inferior esquerdo apresentava eritema e edema e era hipersensível à palpação. A ultrassonografia demonstrava trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo, e a tomografia computadorizada do tórax confirmava a presença de embolia pulmonar. Os exames de sangue indicava níveis elevados de dímero D. Qual a terapia aguda indicavam? Quais são as opções a terapia a longo prazo? Por quanto tempo essa paciente deve ser tratada? Ela deve usar contraceptivos orais?

A hemostasia refere-se ao processo dinâmico primorosamente regulado de manter a fluidez do sangue, visando ao reparo da lesão vascular e à limitação da perda de sangue, enquanto evita a ocorrência de oclusão vascular (trombose) e a perfusão inadequada dos órgãos vitais. Ambos os extremos — sangramento excessivo ou trombose — representam um descontrole do mecanismo hemostático. As causas comuns de desregulação da hemostasia incluem defeitos hereditários ou adquiridos no mecanismo da coagulação e efeitos secundários da infecção ou do câncer. Os fármacos usados para inibir a trombose e para limitar o sangramento anormal constituem o tema deste capítulo.

MECANISMOS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A camada de células endoteliais vasculares que reveste os vasos sanguíneos tem um fenótipo anticoagulante, de modo que as plaquetas circulantes e os fatores da coagulação normalmente não aderem de maneira apreciável a essas células. Na presença de lesão vascular, a camada de células endoteliais sofre rapidamente uma série de alterações, resultando em um fenótipo mais pró-coagulante. A lesão leva à exposição de proteínas reativas da matriz subendotelial, como o colágeno e o fator de von Willebrand, resultando em aderência e ativação das plaquetas, bem como na secreção e síntese de vasos constritores e de moléculas para recrutamento e ativação das plaquetas. Assim, o **tromboxano A_2 (TXA_2)** é sintetizado a partir do ácido araquidônico no interior das plaquetas e atua como ativador plaquetário e potente vasoconstritor. Os produtos secretados dos grânulos das plaquetas incluem **difosfato de adenosina (ADP)**, um poderoso indutor da agregação plaquetária, e **serotonina (5-HT)**, que estimula a agregação e a vasoconstrição. A ativação das plaquetas resulta em uma mudança de conformação no receptor de integrina $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (IIb/IIIa), possibilitando a ligação do fibrinogênio, que estabelece ligações cruzadas entre plaquetas adjacentes, com consequente agregação e formação de um tampão plaquetário (Figura 34-1). Simultaneamente, a cascata do sistema da coagulação é ativada, levando à produção de trombina e formação de um coágulo de fibrina que estabiliza o tampão plaquetário (ver adiante). O conhecimento do mecanismo hemostático é importante para o diagnóstico dos distúrbios hemorrágicos. Os pacientes com defeitos na formação do tampão plaquetário primário (defeitos da hemostasia primária, como, por exemplo, defeitos da função plaquetária, doença de von Willebrand) costumam apresentar sangramento de locais superficiais (gengiva, pele, menstruação acentuada) com a ocorrência de lesão. Por outro lado, os pacientes com defeitos no mecanismo da coagulação (hemostasia secundária, como, por exemplo, hemofilia A) tendem a sofrer hemorragia em tecidos profundos (articulações, músculo, retroperitônio), com frequência sem nenhum evento desencadeante aparente, podendo ocorrer recidiva imprevisível do sangramento.

As plaquetas são essenciais para a hemostasia normal e para as doenças tromboembólicas, constituindo o alvo de muitas terapias discutidas neste capítulo. Ocorre formação de trombos ricos em plaquetas (**trombos brancos**) no ambiente das artérias

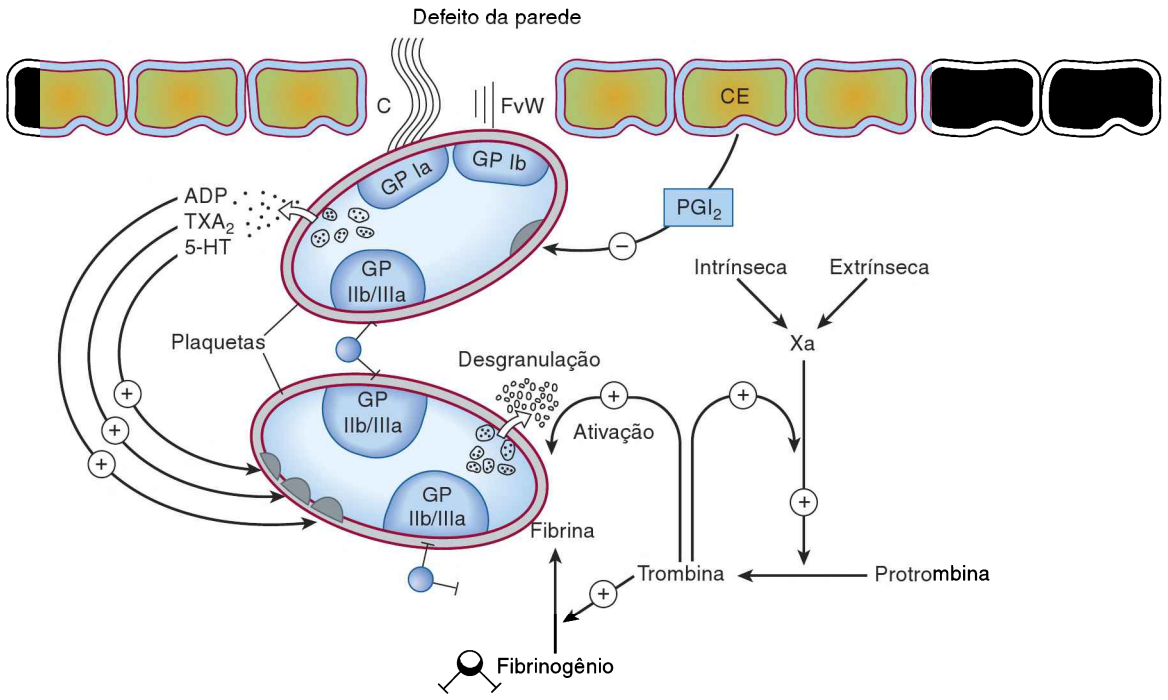


FIGURA 34-1 Formação de trombo no local de lesão da parede vascular (CE, célula endotelial) e papel das plaquetas e dos fatores de coagulação. Os receptores de membrana das plaquetas incluem o receptor de glicoproteína (GP), que se liga ao colágeno (C); o receptor GP Ib, o qual se liga ao fator de von Willebrand (FvW); e GP IIb/IIIa, que se liga ao fibrinogênio e a outras macromoléculas. A prostaciclina antiplaquetária (PGI_2) é liberada do endotélio. As substâncias de ligação liberadas pelas plaquetas no processo de desgranulação incluem o difosfato de adenosina (ADP), o tromboxano A_2 (TXA_2) e a serotonina (5-TH). A produção de fator Xa é mostrada detalhadamente na Figura 34-2. (Redesenhada e produzida, com autorização, de Simoons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment. [Editotial.] Br Heart J 1995;74:337.)

de alto fluxo e grande força de cisalhamento. Os trombos arteriais oclusivos causam doença grave, produzindo isquemia distal dos membros ou de órgãos vitais, e podem levar a amputação do membro ou falência de órgãos. Os coágulos venosos tendem a ser mais ricos em fibrina, contêm uma grande quantidade de eritrócitos retidos e são reconhecidos, patologicamente, como **trombos vermelhos**. Os trombos venosos podem causar edema pronunciado e dor intensa do membro acometido, porém a consequência mais temida é a embolia pulmonar. Ocorre embolia pulmonar quando parte do coágulo ou todo ele desprende-se de sua localização no sistema venoso profundo e dirige-se, na forma de êmbolo, pelo lado direito do coração até a circulação arterial pulmonar. A súbita oclusão de uma grande artéria pulmonar pode causar insuficiência cardíaca direita aguda e morte súbita. Além disso, ocorre isquemia ou infarto pulmonar distalmente ao segmento ocluído da artéria pulmonar. Esses êmbolos surgem habitualmente do sistema venoso profundo dos membros inferiores ou da pelve. Embora todos os trombos sejam mistos, o ninho de plaquetas predomina nos trombos arteriais, enquanto a cauda de fibrina predomina nos trombos venosos.

CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

O sangue coagula em decorrência da transformação do fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel pela enzima trombina. Diversas proteínas circulantes interagem em uma série de reações proteolíticas limitadas em cascata (Figura 34-2). Em cada etapa, um zimogênio de fator da coagulação sofre proteólise limitada e transforma-se em protease ativa (p. ex., o fator VII é convertido em fator VIIa). Cada fator na forma de protease ativa o fator seguinte da coagulação na sequência, culminando na formação de trombina (fator IIa). Vários desses fatores constituem alvos para a terapia farmacológica (Tabela 34-1).

A trombina desempenha um papel central na hemostasia e exerce inúmeras funções. No processo da coagulação, a trombina cliva proteoliticamente pequenos peptídeos do fibrinogênio, possibilitando a polimerização do fibrinogênio e a formação de um coágulo de fibrina. A fibrina também ativa muitos fatores da coagulação proximais, levando à produção de mais trombina, e também ativa o fator XIII, uma transaminase que estabelece ligações cruzadas no polímero de fibrina e estabiliza o coágulo. A trombina é um potente ativador plaquetário e mitógeno. A trombina também exerce efeitos *anti*coagulantes, ativando a via da proteína C, que atenua a resposta da coagulação (Figura 34-2). Por conseguinte, pode-se perceber que a resposta à lesão vascular constitui um processo complexo e precisamente modulado que assegura, em circunstâncias normais, o reparo da lesão vascular sem trombose e isquemia distal, isto é, a resposta é proporcional e reversível. Finalmente, ocorrem remodelagem e reparo vasculares, com reversão para o fenótipo anticoagulante das células endoteliais em repouso.

Iniciação da coagulação: o complexo fator tecidual-fator VIIa

O principal iniciador da coagulação sanguínea *in vivo* é a via do fator tecidual (FT)-fator VIIa (Figura 34-2). O fator tecidual é uma proteína transmembrana de expressão ubíqua fora da rede vascular, porém não normalmente expressa em sua forma

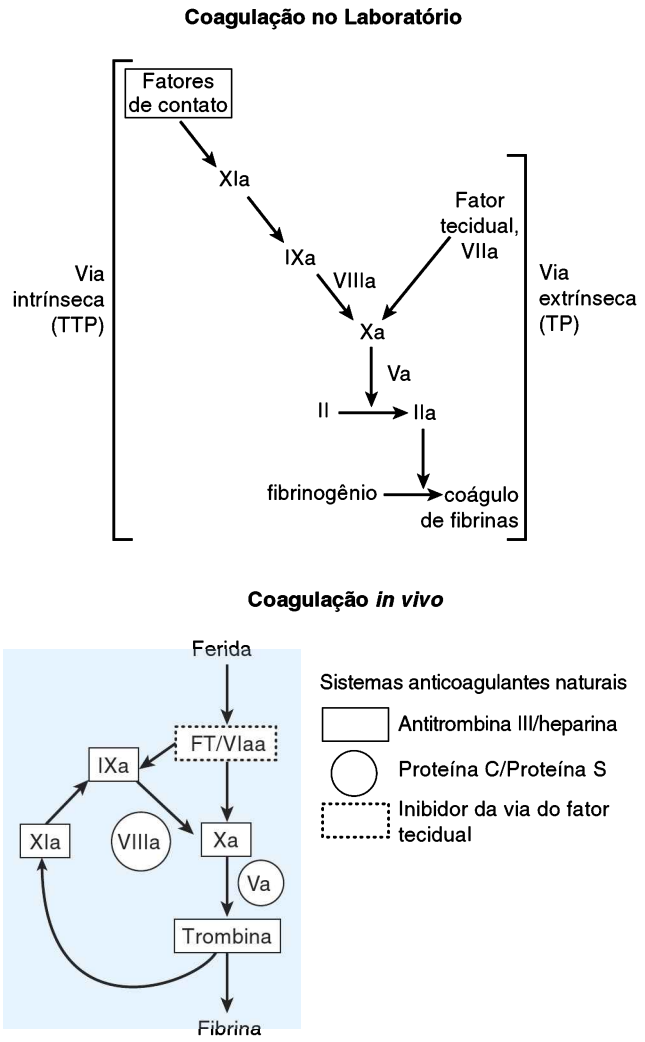


FIGURA 34-2 Modelo da coagulação sanguínea. Na presença de fator tecidual (FT), o fator VII forma um complexo ativado (VIIa-FT), que catalisa a ativação do fator IX em fator IXa. O fator ativado XIa também catalisa essa reação. O inibidor da via do fator tecidual (TFPI) inibe a ação catalítica do complexo VIIa-FT. A cascata prossegue como mostra a figura, resultando em conversão do fibrinogênio em fibrina, um componente essencial do coágulo funcional. Os dois principais anticoagulantes, a heparina e a varfarina, exercem ações muito diferentes. A heparina, ao atuar no sangue, ativa diretamente os fatores anticoagulantes, em específico a antitrombina, que inativa os fatores indicados nos retângulos. A varfarina, ao atuar no fígado, inibe a síntese dos fatores indicados dentro dos círculos. As proteínas C e S exercem efeitos anticoagulantes ao inativarem os fatores ativados Va e VIIIa.

ativa dentro dos vasos. A exposição do FT sobre o endotélio lesionado ou ao sangue que extravasou no tecido determina a sua ligação ao fator VIIa. Por sua vez, esse complexo ativa os fatores X e IX. O fator Xa, juntamente com o fator Va, forma o complexo da protrombinase na superfície das células ativadas, catalisando a conversão da protrombina (fator II) em trombina (IIa). Por sua vez, a trombina ativa os fatores da coagulação proximais, principalmente V, VIII e XI, resultando em amplificação da geração de trombina. A ativação do fator Xa, catalisada pelo complexo FT-fator VIIa, é regulada pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Por conseguinte, após ativação inicial

TABELA 34-1 Fatores da coagulação sanguínea e fármacos que a afetam[1]

Componente ou fator	Sinônimo comum	Alvo para a ação de:
I	Fibrinogênio	
II	Protrombina	Heparina (IIa); varfarina (síntese)
III	Tromboplastina tecidual	
IV	Cálcio	
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	Varfarina (síntese)
VIII	Fator anti-hemofílico (AHF)	
IX	Fator de Christmas, componente tromboplastínico plasmático (PTC)	Varfarina (síntese)
X	Fator Stuart-Prower	
XI	Antecedente tromboplastínico plasmático (PTA)	Heparina (Xa); varfarina (síntese)
XII	Fator Hageman	
XIII	Fator estabilizador da fibrina	
Proteínas C e S		Varfarina (síntese)
Plasminogênio		Enzimas trombolíticas, ácido aminocaproico

[1] Ver a Figura 34-2 e o texto para mais detalhes.

do fator X em fator Xa pelo complexo FT-VIIa, a propagação posterior do coágulo ocorre por amplificação da trombina por retroalimentação por meio dos fatores VIII e IX da via intrínseca (fornecendo uma explicação pela qual os pacientes com deficiência de fator VIII ou IX — hemofilia A ou B, respectivamente — apresentam distúrbio hemorrágico grave).

É também importante observar que o mecanismo da coagulação *in vivo* não ocorre em solução, porém está localizado em superfícies celulares ativadas, que expressam fosfolipídeos aniônicos, como a fosfatidilserina, sendo o processo mediado por uma ponte de Ca^{2+} entre os fosfolipídeos aniônicos e os resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico dos fatores da coagulação. Esse mecanismo fornece a base para o uso de agentes quelantes do cálcio, como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou citrato, para impedir a coagulação do sangue em tubo de ensaio.

A **antitrombina (AT)** é um anticoagulante endógeno, membro da família de inibidores de serinaprotease (serpina). A antitrombina inativa as serinaproteases IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa. Os anticoagulantes endógenos, a **proteína C e a proteína S**, atenuam a cascata da coagulação sanguínea por meio da proteólise dos dois fatores Va e VIIIa. Do ponto de vista evolutivo, é interessante assinalar o fato de que os fatores V e VIII apresentam uma estrutura global idêntica de domínios e uma considerável homologia, em concordância com um gene ancestral comum; de forma semelhante, as serinaproteases descendem de um ancestral comum semelhante à tripsina. Por conseguinte, o complexo iniciador FT-VIIa, as serinaproteases e os cofatores apresentam, cada um deles, seu próprio mecanismo de

atenuação específico da linhagem (Figura 34-2). A ocorrência de defeitos nos anticoagulantes naturais leva a um risco aumentado de trombose venosa. O defeito mais comum do sistema anticoagulante natural consiste em uma mutação do fator V (fator V de Leiden), que resulta em resistência à inativação pelo mecanismo da proteína C, proteína S.

Fibrinólise

A fibrinólise refere-se ao processo de digestão da fibrina pela protease específica de fibrina, a plasmina. O sistema fibrinolítico assemelha-se ao sistema da coagulação, no aspecto de que a forma precursora da serinaprotease, a plasmina, circula em uma forma inativa, como plasminogênio. Em resposta à lesão, as células endoteliais sintetizam e liberam o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), que converte o plasminogênio em plasmina (Figura 34-3). A plasmina remodela o trombo e limita a sua extensão pela digestão proteolítica da fibrina.

Tanto o plasminogênio quanto a fibrina apresentam domínios proteicos especializados (*kringles*), que se ligam às lisinas expostas sobre o coágulo de fibrina, proporcionando a especificidade ao processo fibrinolítico para o coágulo. É preciso assinalar que essa especificidade de coágulos só é observada com níveis *fisiológicos* de t-PA. Nos níveis *farmacológicos* de t-PA usado na terapia trombolítica, a especificidade de coágulos é perdida, e cria-se um estado lítico sistêmico, com aumento concomitante do risco de sangramento. À semelhança da cascata da coagulação, existem reguladores negativos da fibrinólise: as células endoteliais sintetizam e liberam o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI), que inibe o t-PA; além disso, a α_2 antiplasmina circula no sangue em altas concentrações e, em condições fisiológicas, inativa rapidamente qualquer plasmina que não esteja ligada a coágulos. Entretanto, esse sistema regulador é sobrepujado por doses terapêuticas de ativadores do plasminogênio.

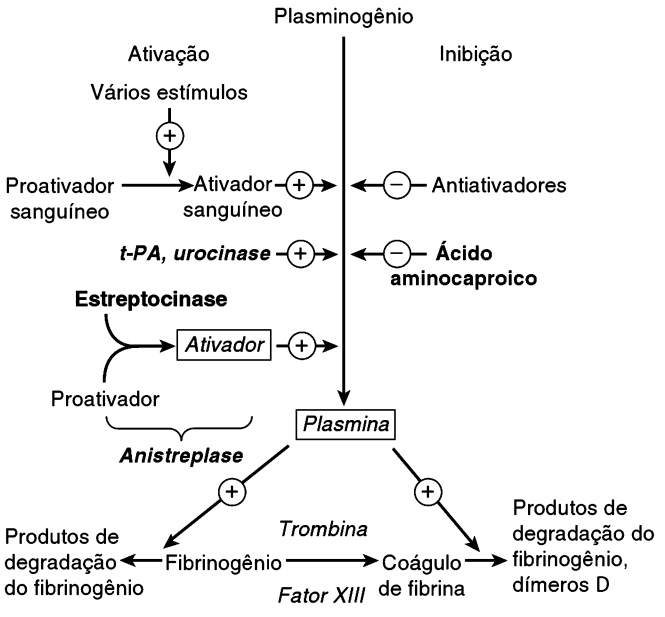


FIGURA 34-3 Representação esquemática do sistema fibrinolítico. A plasmina é a enzima fibrinolítica ativa. Vários ativadores clinicamente úteis estão indicados à esquerda em negrito. A anistreplase é uma combinação de estreptocinase e plasminogênio proativador. O ácido aminocaproico (à direita) inibe a ativação de plasminogênio a plasmina e mostra-se útil no tratamento de alguns distúrbios hemorrágicos. t-PA, ativador do plasminogênio tecidual.

Se os sistemas da coagulação e fibrinólise forem patologicamente ativados, o sistema hemostático pode escapar do controle, levando a uma coagulação intravascular generalizada e hemorragia. Esse processo, denominado **coagulação intravascular disseminada (CID)**, pode ocorrer após lesão tecidual maciça, câncer avançado, emergências obstétricas, como descolamento prematuro da placenta ou produtos retidos da concepção, ou sepse bacteriana. O tratamento da CID consiste em controlar o processo patológico subjacente; se isso não for possível, a CID tende a ser fatal.

O sistema fibrinolítico é útil do ponto de vista terapêutico. O aumento da fibrinólise constitui uma terapia efetiva para a doença trombótica. O **ativador do plasminogênio tecidual**, a **urocinase** e a **estreptocinase** ativam o sistema fibrinolítico (Figura 34-3). Por outro lado, a diminuição da fibrinólise protege os coágulos contra a lise e reduz o sangramento que ocorre em consequência de insuficiência hemostática. O **ácido aminocaproico** é um inibidor clinicamente útil da fibrinólise. A heparina e os anticoagulantes orais não afetam o mecanismo fibrinolítico.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Um anticoagulante, para ser ideal, deve impedir a ocorrência de trombose patológica e limitar a lesão por reperfusão; contudo, deve propiciar uma resposta normal à lesão vascular e limitar o sangramento. Teoricamente, essas ações podem ser exercidas pela preservação da fase de iniciação do mecanismo da coagulação pelo complexo FT-VIIa, com atenuação da fase de propagação da via intrínseca secundária de desenvolvimento do coágulo. Até esse momento, não existe um fármaco desse tipo; todos os anticoagulantes e fármacos fibrinolíticos apresentam um risco aumentado de sangramento como principal efeito tóxico.

INIBIDORES INDIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores indiretos da trombina são assim denominados por seu efeito antitrombótico, que é exercido por meio de sua interação com uma proteína distinta, a antitrombina. A **heparina não fracionada (UFH)**, a **heparina de baixo peso molecular (LMWH)** e o pentassacarídeo sintético, o **fondaparinux**, ligam-se à antitrombina e aumentam a inativação do fator Xa (Figura 34-4). A heparina não fracionada e, em menor grau, a LMWH também potencializam a inativação da trombina pela antitrombina.

HEPARINA

Química e mecanismo de ação

A heparina é uma mistura heterogênea de mucopolissacarídeos sulfatados. A heparina liga-se às superfícies das células endoteliais, bem como a uma variedade de proteínas plasmáticas. A sua atividade biológica depende do anticoagulante endógeno, a **antitrombina**. A antitrombina inibe as proteases dos

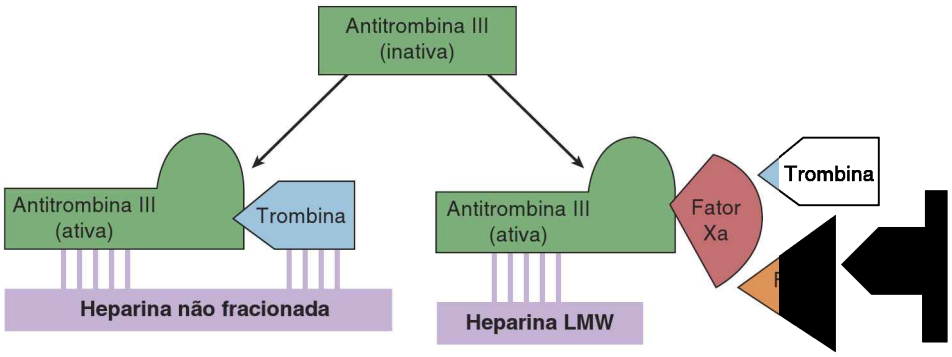


FIGURA 34-4 Desenho esquemático ilustrando as diferenças entre o fondaparinux, as heparinas de baixo peso molecular (LMWH) e as heparinas de alto peso molecular (HMWH, heparina não fracionada). A antitrombina III (AT III) ativada degrada a trombina, o fator X e vários outros fatores. A ligação desses fármacos à AT III pode aumentar em 1.000 vezes a ação catalítica da AT III. A combinação da ATIII com a heparina não fracionada aumenta a degradação tanto do fator Xa quanto da trombina. A combinação com fondaparinux ou LMWH aumenta mais seletivamente a degradação do fator Xa.

fatores da coagulação, em particular a trombina (IIa) e os fatores IXa e Xa, formando com eles complexos equimolares estáveis. Na ausência de heparina, essas reações são lentas; na sua presença, são aceleradas em até 1.000 vezes. Apenas cerca de um terço das moléculas nos preparados comerciais de heparina apresenta efeito acelerador, visto que o restante carece da sequência singular de pentassacarídeo necessária à ligação de alta afinidade à trombina. As moléculas ativas de heparina ligam-se com firmeza à antitrombina e produzem uma alteração na conformação desse inibidor. Tal alteração na conformação da antitrombina expõe o sítio ativo a uma interação mais rápida com as proteases (os fatores da coagulação ativados). A heparina funciona como cofator para a reação antitrombina-protease, sem ser consumida. Uma vez formado o processo antitrombina-antiprotease, a heparina é liberada intacta para ligar-se novamente a outra molécula de antitrombina.

A região de ligação da antitrombina na heparina não fracionada comercial consiste em unidades repetidas de dissacarídeos sulfatados, constituídas de ácido D-glicosamina-L-idurônico e de ácido D-glicosamina-D-glicurônico. As frações de heparina de alto peso molecular (HMW), também conhecida como UFH, com alta afinidade pela antitrombina, reduzem bastante a coagulação sanguínea ao inibirem todos os três fatores, em particular a trombina e o fator Xa. A heparina não fracionada apresenta um peso molecular na faixa de 5.000 a 30.000. Por outro lado, as frações de heparina de cadeias mais curtas e baixo peso molecular (LMW) inibem o fator X ativado, porém exercem menos efeitos sobre a trombina do que a espécie de HMW. Entretanto, vários estudos demonstraram que heparinas LMW, como a **enoxafrarina**, a **dalteparina** e a **tinzaparina**, são efetivas em diversas condições tromboembólicas. Com efeito, as heparinas LMW — em comparação com a heparina UFH — apresentam eficácia igual, maior biodisponibilidade a partir do local de injeção subcutânea e necessidade de administração menos frequente (sendo suficiente a sua administração uma ou duas vezes ao dia).

Como a heparina comercial consiste em uma família de moléculas de diferentes pesos moleculares, extraídas da mucosa intestinal suína e do pulmão bovino, a correlação entre a concentração de determinado preparado de heparina e seu efeito sobre a coagulação com frequência é baixa. Por conseguinte, a UFH é padronizada por bioensaio. A heparina foi reformulada em 2009, em resposta a casos de contaminação ocorridos em 2007 e 2008. O contaminante foi identificado como sulfato de condroitina hiperssulfatado e associado a mais de 150 eventos adversos em pacientes, mais comumente hipotensão, náuseas e dispneia, dentro de 30 minutos após a infusão. Em resposta a tais eventos, a heparina sódica foi reformulada com medidas mais estritas de controle de qualidade e bioensaios para facilitar a detecção de contaminantes. A reformulação levou a uma diminuição da potência de aproximadamente 10% em relação à formulação prévia. A heparina USP está de acordo com o sistema internacional de unidades (SI) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A enoxaparina é obtida das mesmas fontes da heparina regular não fracionada, porém as doses são expressas em miligramas. A dalteparina, a tinzaparina e o danaparoide (um heparanoide de LMW contendo sulfato de heparan, sulfato de dermatan e sulfato de condroitina) são expressos em unidades de antifator Xa.

Monitoração do efeito da heparina

É necessário proceder a uma monitoração rigorosa do **tempo de tromboplastina parcial ativado** (**TTPa** ou **TTP**) nos pacientes em uso de UFH. Os níveis de UFH também podem ser determinados por titulação da protamina (níveis terapêuticos de 0,2 a 0,4 unidades/mL) ou unidades anti-Xa (níveis terapêuticos de 0,3 a 0,7/mL). A dosagem das heparinas de LMW em uma base ponderal resulta em farmacocinética e níveis plasmáticos previsíveis em pacientes com função renal normal. Por conseguinte, os níveis de heparina de LMW geralmente não são determinados, exceto nos casos de insuficiência renal, obesidade e gravidez. Os níveis de heparina de LMW podem ser determinados em unidades anti-Xa. Os níveis terapêuticos máximos devem ser de 0,5 a 1 unidade/mL, duas vezes ao dia, determinados 4 horas após a sua administração, e de cerca de 1,5 unidade/mL para uma dose única ao dia.

Toxicidade

A. Sangramento e outros efeitos

O principal efeito colateral da heparina é o sangramento. Esse risco pode ser diminuído com seleção criteriosa dos pacientes, controle cuidadoso das doses e monitoração rigorosa. As mulheres idosas e os pacientes com insuficiência renal são mais propensos a hemorragia. A heparina é de origem animal e, portanto, deve ser usada com cautela em pacientes com alergia. Foi relatado aumento na queda dos cabelos, bem como ocorrência de alopecia reversível. A heparinoterapia de longo prazo está associada

ao desenvolvimento de osteoporose e fraturas espontâneas. A heparina acelera a depuração da lipemia pós-prandial ao induzir a liberação de lipoproteína lipase dos tecidos, estando o seu uso a longo prazo associado a uma deficiência de mineralocorticoide.

B. Trombocitopenia induzida por heparina

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é um estado hipercoagulável sistêmico, que ocorre em 1 a 4% dos indivíduos tratados com UFH por um período mínimo de 7 dias. Os pacientes cirúrgicos são os que correm maior risco. A incidência relatada de TIH é mais baixa na população pediátrica que não se encontra em cuidados críticos e é relativamente rara em mulheres grávidas. O risco de TIH pode ser maior em indivíduos tratados por UFH de origem bovina, em comparação com a heparina suína, sendo mais baixo naqueles tratados exclusivamente com LMWH.

A morbidade e a mortalidade na TIH estão relacionadas com eventos trombóticos. Com mais frequência, ocorre trombose venosa, porém a oclusão das artérias periféricas ou centrais não é rara. Na presença de cateter de demora, o risco de trombose aumenta no membro. Foi descrita a ocorrência de necrose cutânea, sobretudo em indivíduos tratados com varfarina na presença de inibidor direto da trombina, presumivelmente devido à depleção aguda da proteína C, anticoagulante dependente da vitamina K, observada na presença de níveis elevados de proteínas procoagulantes e estado hipercoagulável ativo.

Os seguintes aspectos devem ser considerados em todos os pacientes que recebem tratamento com heparina: as contagens de plaquetas devem ser monitoradas com frequência; deve-se suspeitar de TIH em caso de desenvolvimento de trombocitopenia dentro de um período de tempo compatível com uma resposta imune à heparina; qualquer trombo novo que apareça em um paciente tratado com heparina deve levantar a suspeita de TIH. Os pacientes que desenvolvem TIH são tratados mediante interrupção de heparina e administração de um inibidor direto da trombina.

Contraindicações

A heparina está contraindicada para pacientes com TIH, hipersensibilidade ao fármaco, sangramento ativo, hemofilia, trombocitopenia significativa, púrpura, hipertensão grave, hemorragia intracraniana, endocardite infecciosa, tuberculose ativa, lesões ulcerativas do trato gastrintestinal, ameaça de aborto, carcinoma visceral ou doença hepática ou renal avançada. Deve-se evitar o uso de heparina em pacientes recentemente submetidos a cirurgia do cérebro, da medula espinal ou do olho, bem como naqueles submetidos a punção lombar ou bloqueio anestésico regional. Apesar da aparente ausência de transferência placentária, a heparina só deve ser usada em mulheres grávidas quando claramente indicada.

Administração e dosagem

As indicações para o uso de heparina são descritas na seção sobre farmacologia clínica. Em geral, uma concentração plasmática de heparina de 0,2 a 0,4 unidades/mL (por titulação com protamina) ou de 0,3 a 0,7 unidades/mL (unidades anti-Xa) impede a ocorrência de embolia pulmonar em pacientes com trombose venosa estabelecida. Essa concentração de heparina geralmente corresponde a um TTP de duas a três vezes o valor basal. Entretanto, o uso do TTP para monitoração da heparina é problemático. Não existe nenhum esquema padronizado de TTP, como no caso do tempo de protrombina (TP) e sua razão normalizada internacional (INR). Na atualidade, são usadas mais de 300 combinações de reagentes-instrumentos, e as razões efetivas necessárias à obtenção de uma atividade anti-Xa de 0,3 a 0,7 unidades/mL são variáveis, de 1,6 a 6 vezes o TTP de controle. Por conseguinte, se o TTP for utilizado para monitoração, o laboratório deve determinar o tempo de coagulação que corresponde à faixa terapêutica por titulação com protamina ou atividade anti-Xa, conforme já assinalado.

Além disso, alguns pacientes apresentam TTP basal prolongado, devido à deficiência ou inibidores de fatores (podendo aumentar o risco de sangramento) ou anticoagulante do lúpus (que não está associado a um risco de sangramento, mas que pode estar associado a um risco de trombose). É muito difícil utilizar o TTP para avaliar o efeito da heparina nesses pacientes. Uma alternativa consiste em utilizar a atividade anti-Xa para avaliar a concentração de heparina, um teste hoje disponível nos instrumentos automatizados para coagulação. Essa abordagem mede a concentração de heparina de modo mais acurado; entretanto, não fornece uma avaliação global da integridade da via intrínseca do TTP.

Recomenda-se a seguinte estratégia: antes de iniciar qualquer tipo de terapia anticoagulante, deve-se avaliar a integridade do sistema hemostático do paciente por meio de uma cuidadosa anamnese de eventos hemorrágicos precedentes e determinação do TP e do TTP em condições basais. Se houver prolongamento do tempo de coagulação, a sua causa (deficiência ou presença de inibidor) deve ser determinada antes de se iniciar a terapia, e as metas do tratamento devem ser estratificadas de acordo com a avaliação dos riscos e benefícios. Nos pacientes de alto risco, a determinação tanto do TTP quanto da atividade anti-Xa pode ser útil. Quando se utiliza a administração *intermitente* de heparina, o TTPa ou a atividade anti-Xa devem ser medidos dentro de 6 horas após a dose administrada para manutenção do prolongamento do TTPa em 2 a 2,5 vezes o valor de controle. Todavia, a terapia com heparina de LMW constitui a opção preferida nesse caso, visto que não há necessidade de monitoração dos pacientes.

A administração intravenosa contínua de heparina é efetuada por meio de uma bomba de infusão. Após uma injeção inicial direta de 80 a 100 unidades/kg, é necessária uma infusão contínua de cerca 15 a 22 unidades/kg/h para se manter a atividade anti-Xa na faixa de 0,3 a 0,7 unidades/mL. A profilaxia com pequenas doses é efetuada com a administração de heparina por via subcutânea, 5.000 unidades a cada 8 a 12 horas. Devido ao perigo de formação de hematoma no local de injeção, a heparina nunca deve ser administrada por via intramuscular.

A enoxaparina profilática é administrada por via subcutânea, em uma dose de 30 mg, duas vezes ao dia, ou 40 mg, uma vez ao dia. A terapia com enoxaparina em dose integral é de 1 mg/kg por via subcutânea, a cada 12 horas. Isso corresponde ao nível terapêutico de anti-fator Xa de 0,5 a 1 unidade/mL. Pacientes selecionados podem ser tratados com enoxaparina, 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, com nível-alvo de anti-Xa de 1,5 unidade/mL. A dose profilática de dalteparina é de 5.000 unidades por via subcutânea, uma vez ao dia; a dose terapêutica é de 200 unidades/kg, uma vez ao dia, para a doença venosa, ou de 120 unidades/kg, a cada 12 horas, para a síndrome coronária aguda. A LMWH deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou com peso corporal acima de 150 kg. A determinação do nível de anti-Xa é útil para orientar a dosagem nesses indivíduos.

A molécula sintética de pentassacarídeo, o **fondaparinux** (Figura 34-4), liga-se com alta afinidade à antitrombina e apresenta alta atividade específica, resultando em inativação

eficiente do fator Xa. O fondaparinux apresenta uma meia-vida longa de 15 horas, possibilitando a sua administração em dose única diária por via subcutânea. O fondaparinux mostra-se efetivo na prevenção e no tratamento da tromboembolia venosa e não parece exibir reação cruzada com anticorpos patológicos da TIH na maioria dos indivíduos. Na atualidade, o uso do fondaparinux como anticoagulante alternativo na TIH está sendo testado em estudos clínicos.

Uma importante meta no desenvolvimento de fármacos tem sido a obtenção de anticoagulantes ativos por via oral que não necessitem de monitoração. A **rivaroxabana** é o primeiro inibidor oral do fator Xa a chegar a estudos clínicos de fase III. A segurança e a eficácia da rivaroxabana parecem ser pelo menos equivalentes e, possivelmente, superiores às heparinas de LMW (ver adiante).

Reversão da ação da heparina

A ação anticoagulante excessiva da heparina é tratada com a interrupção do fármaco. Se houver sangramento, indica-se a administração de um antagonista específico como o **sulfato de protamina**. A protamina é um peptídeo altamente básico, de carga positiva, que se combina com a heparina de carga negativa, como par iônico, formando um complexo estável desprovido de atividade anticoagulante. Para cada 100 unidades de heparina remanescente no paciente, administra-se 1 mg de sulfato de protamina por via intravenosa; a velocidade da infusão não deve ultrapassar 50 mg em qualquer período de 10 minutos. Deve-se evitar o uso da protamina em quantidades excessivas, visto que esses fármacos também exercem efeito anticoagulante. A neutralização da heparina de LMW pela protamina é incompleta. A experiência limitada sugere que se pode administrar 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar parcialmente 1 mg de enoxaparina. A protamina não reverte a atividade do fondaparinux. O danaparoide em excesso pode ser removido por plasmaférese.

INIBIDORES ORAIS DIRETOS DO FATOR XA

Os inibidores orais do fator Xa, inclusive a rivaroxabana e a apixabana, já estão aprovados ou encontram-se em fases avançadas de desenvolvimento e, com os inibidores orais da trombina (discutidos adiante), provavelmente irão exercer um importante impacto na farmacoterapia antitrombótica. Esses fármacos inibem o fator Xa na via comum final da coagulação (Figura 34-2). São administrados em doses fixas e não necessitam de monitoração. Apresentam rápido início de ação e meias-vidas mais curtas do que a varfarina (cerca de 10 horas), mas a meia-vida pode ficar prolongada em pacientes idosos ou em indivíduos com comprometimento renal.

A **rivaroxabana** está aprovada para prevenção da tromboembolia venosa após cirurgia de quadril ou de joelho. A dose profilática é de 10 mg ao dia, por via oral. Um estudo clínico recente, randomizado e de grande porte do tratamento da TVP comparou uma dose mais alta de rivaroxabana (15 mg 2 vezes/dia, durante 3 semanas, seguidos de 20 mg/dia) com um esquema-padrão de tratamento com enoxaparina, seguida de varfarina. Esse estudo clínico demonstrou que a rivaroxabana não é inferior na prevenção da tromboembolia venosa recorrente e não detectou nenhuma diferença no risco de sangramento. Outro estudo clínico relatou a não inferioridade da rivaroxabana quando comparada com a varfarina na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial.

A **apixabana** está em fase de desenvolvimento clínico. Um estudo recente de pacientes submetidos à substituição total de quadril comparou a apixabana, em uma dose oral de 2,5 mg, uma vez ao dia, com a enoxaparina, 40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia. Nesse estudo clínico, foi demonstrado que o braço de tratamento com apixabana apresentou menores taxas de tromboembolia venosa e taxas semelhantes de sangramento. Outro estudo multicêntrico randomizou pacientes com infarto recente do miocárdio para o grupo de tratamento com apixabana, 5 mg, ou placebo. Esse estudo clínico foi interrompido precocemente, devido a um aumento do risco de sangramento, sem diminuição significativa dos eventos isquêmicos. Outro estudo clínico comparando a apixabana com o ácido acetilsalicílico na prevenção do acidente vascular encefálico na fibrilação atrial foi interrompido precocemente, devido a evidências de maior eficácia no braço de tratamento com apixabana.

Por conseguinte, parece que os principais alvos do desenvolvimento da rivaroxabana e da apixabana consistem na prevenção e no tratamento de pacientes com tromboembolia venosa e prevenção de acidente vascular encefálico em paciente com fibrilação atrial. Ambos os fármacos são excretados, em parte, pelos rins; por esse motivo, talvez seja necessário reduzir a dose dos fármacos em pacientes com comprometimento renal. Nesses pacientes, o uso de um fármaco com metabolismo hepático, como a varfarina, pode constituir uma melhor alternativa. Não existe nenhum antídoto para os inibidores diretos do fator Xa.

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores diretos da trombina (IDT) exercem seu efeito anticoagulante por meio de sua ligação direta ao sítio ativo da trombina, inibindo, assim, seus efeitos subsequentes. Isso contrasta com os inibidores indiretos da trombina, como a heparina e a LMWH (ver anteriormente), que atuam por meio da antitrombina. A **hirudina** e a **bivalirudina** são IDT bivalentes, uma vez que se ligam a ambos os sítios catalíticos ou ativos da trombina, bem como a um sítio de reconhecimento de substrato. A **argatobana** e a **melagatrana** são pequenas moléculas que se ligam apenas ao sítio ativo da trombina.

INIBIDORES PARENTERAIS DIRETOS DA TROMBINA

As sanguessugas têm sido usadas para flebotomia desde a época de Hipócrates. Mais recentemente, os cirurgiões passaram a utilizar sanguessugas medicinais (*Hirudo medicinalis*) para evitar a trombose nos vasos finos de dedos reimplantados. A **hirudina** é um inibidor específico e irreversível da trombina, obtido da saliva de sanguessuga, que atualmente está disponível na forma recombinante, como **lepirudina**. Sua ação não depende da antitrombina, e ela pode alcançar e inativar a trombina ligada à fibrina nos trombos. A lepirudina exerce pouco efeito nas plaquetas ou sobre o tempo de sangramento. À semelhança da heparina, a lepirudina deve ser administrada por via parenteral, com monitoramento pelo TTPa. A lepirudina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em pacientes com trombose relacionada à trombocitopenia induzida por heparina. A lepirudina é excretada pelo rim e

deve ser usada com muita cautela em pacientes com insuficiência renal, visto que não existe nenhum antídoto. Até 40% dos pacientes que recebem infusões a longo prazo desenvolvem anticorpos dirigidos contra o complexo de trombina-lepirudina. Esses complexos de antígeno-anticorpo, que não são depurados pelo rim, podem resultar em aumento do efeito anticoagulante. Alguns pacientes mais uma vez expostos ao fármaco desenvolveram reações anafiláticas potencialmente fatais.

A **bivalirudina**, outro inibidor bivalente da trombina, é administrada por via intravenosa, com rápido início e término de sua ação. O fármaco tem meia-vida curta, com 20% de depuração renal, sendo a depuração restante metabólica. A bivalirudina também inibe a ativação das plaquetas e foi aprovada pela FDA para uso na angioplastia coronária percutânea.

A **argatrobana** é uma pequena molécula de inibidor da trombina, que foi aprovada pela FDA para uso em pacientes com TIH, com ou sem trombose, bem como na angioplastia coronária de pacientes com TIH. A argatrobana também apresenta meia-vida curta, é administrada na forma de infusão intravenosa contínua e monitorada pelo TTPA. A sua depuração não é afetada pela presença de doença renal, mas depende da função hepática; é necessário reduzir a dose em pacientes com doença hepática. Os pacientes tratados com argatrobana apresentam elevação do INR, dificultando a transição para a varfarina (i.e., o INR reflete contribuições tanto da varfarina quanto da argatrobana). (O INR é discutido em detalhe na seção sobre administração de varfarina.) O fabricante fornece um nomograma para auxiliar nessa transição. Não foram conduzidos estudos clínicos comparativos adequadamente planejados para determinar a superioridade da argatrobana ou da lepirudina no tratamento da TIH. Todavia, na prática, a escolha do IDT no caso de um paciente com TIH costuma ser determinada pela condição do órgão de depuração do fármaco. Se o paciente tiver insuficiência renal grave, deve-se preferir a argatrobana. Na presença de insuficiência hepática grave, a melhor escolha deve ser a lepirudina.

INIBIDORES ORAIS DIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores orais diretos da trombina apresentam como vantagens a farmacocinética e a biodisponibilidade previsíveis, que possibilitam o uso de doses fixas e respostas anticoagulantes também previsíveis, tornando desnecessária a monitoração rotineira da coagulação. Além disso, esses agentes não interagem com fármacos que interagem com P450; seu rápido início e término de ação proporcionam uma anticoagulação imediata, evitando, assim, a necessidade de superposição com outros fármacos anticoagulantes.

O **mesilato de etexilato de dabigatrana** é o primeiro inibidor oral direto da trombina aprovado pela FDA. A dabigatrana foi aprovada em 2010 para reduzir o risco de acidente vascular encefálico e embolia sistêmica com fibrilação atrial não valvar. Na UE, a dabigatrana foi aprovada para uso na prevenção da tromboembolia venosa em pacientes submetidos a cirurgia de substituição de quadril ou joelho. O estudo clínico decisivo que levou à aprovação pela FDA foi um estudo com mais de 18.000 pacientes com fibrilação atrial não valvar e pelo menos outro fator de risco definido. A dabigatrana, em uma dose de 150 mg duas vezes ao dia, demonstrou superioridade em relação à varfarina, com INR alvo de 2 a 3 na prevenção do acidente vascular encefálico e embolização sistêmica.

Farmacologia

A dabigatrana e seus metabólitos são inibidores diretos da trombina. Após administração oral, o mesilato de etexilato de dabigatrana é convertido em dabigatrana. A biodisponibilidade de oral é de 3 a 7% em voluntários normais. O fármaco é um substrato da bomba de efluxo de P-glicoproteína; entretanto, os inibidores ou indutores da P-glicoproteína não exercem efeitos significativos sobre a depuração do fármaco. O uso concomitante de cetoconazol, amiodarona, quinidina e clopidogrel aumentam o efeito da dabigatrana. Em voluntários normais, a meia-vida do fármaco é de 12 a 17 horas. O comprometimento renal resulta em prolongamento da depuração do fármaco, podendo exigir um ajuste da dose; deve-se evitar a administração do fármaco a pacientes com comprometimento renal grave.

Administração e dosagem

Para a prevenção do acidente vascular encefálico e embolia sistêmica na fibrilação atrial não valvar, são administrados 150 mg, duas vezes ao dia, a pacientes com depuração da creatinina > 30 mL/min. Com depuração de creatinina diminuída, entre 15 a 30 mL/min, a dose é de 75 mg, duas vezes ao dia. Não há necessidade de monitoração. A dabigatrana prolonga o TTP e o tempo de trombina, o que pode ser usado para estimar o efeito do fármaco, se necessário.

Toxicidade

À semelhança de qualquer fármaco anticoagulante, a principal toxicidade da dabigatrana consiste em sangramento. No estudo RE-LY, foi constatado um aumento das reações adversas gastrintestinais e ocorrência de sangramento gastrintestinal em comparação com a varfarina. Houve também uma tendência à ocorrência de sangramento aumentado com a administração de dabigatrana a pacientes com mais de 75 anos. Não existe nenhum antídoto para a dabigatrana. Na superdosagem, é importante manter a função renal ou efetuar uma diálise, se necessário. A administração de fator VIIa recombinante ou concentrados de complexo protrombínico pode ser considerada como uso não indicado na bula e não comprovado em casos de sangramento potencialmente fatal associado à dabigatrana.

Os inibidores orais diretos da trombina e os do fator Xa oferecem vantagens significativas em relação à varfarina (discutida adiante), que apresenta uma estreita janela terapêutica: é afetada pela dieta e por muitos fármacos, e exige monitoração para o ajuste da dose. Parece que os fármacos orais anti-Xa e os inibidores orais diretos da trombina estão prontos para desafiar o predomínio da varfarina na prevenção e na terapia da doença trombótica.

VARFARINA E OUTROS ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS

Química e farmacocinética

O uso clínico dos anticoagulantes cumarínicos remonta à descoberta de uma substância anticoagulante formada na forragem de trevo doce estragado, que causava doença hemorrágica no gado. À pedido dos fazendeiros locais, um químico da Universidade de Wisconsin identificou o agente tóxico como bis-hidroxicumarina. Um derivado sintetizado, o dicumarol, e seus congêneres, mais notavelmente a *varfarina* (em inglês, *warfarin*

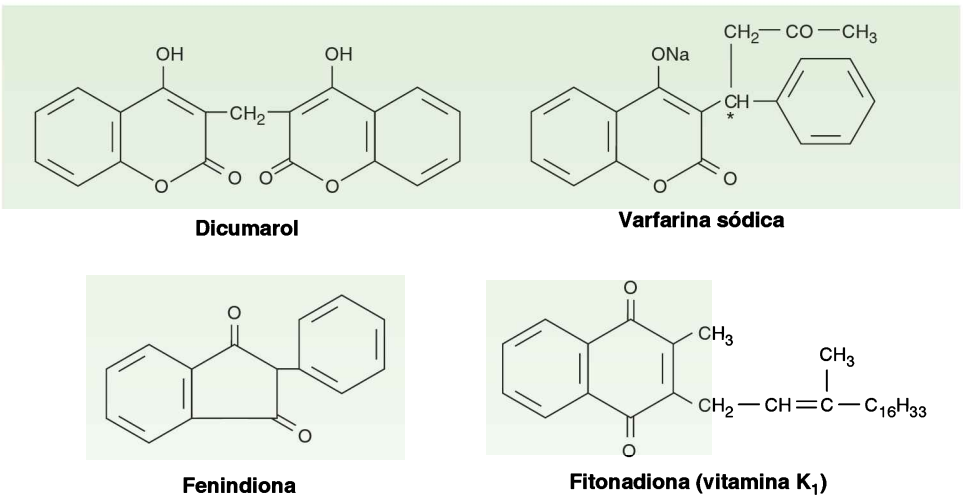


FIGURA 34-5 Fórmulas estruturais de vários anticoagulantes orais e da vitamina K. O átomo de carbono da varfarina mostrado com asterisco é um centro assimétrico.

– **W**isconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation, com sufixo "arina de cumarina" (*arin coumarin*); Figura 34-5), foram inicialmente usados como rodenticidas. Na década de 1950, a varfarina foi introduzida como agente antitrombótico nos seres humanos. A varfarina é um dos fármacos mais prescritos, usado por cerca de 1,5 milhão de indivíduos, e vários estudos indicaram que é significativamente pouco utilizado em situações clínicas nas quais tem benefício comprovado.

Em geral, a varfarina é utilizada na forma de sal sódico, com biodisponibilidade de 100%. Mais de 99% da varfarina racêmica ligam-se à albumina plasmática, o que pode contribuir para o seu pequeno volume de distribuição (o espaço albumínico), sua meia-vida longa no plasma (36 horas) e ausência de excreção urinária do fármaco inalterado. A varfarina usada para fins clínicos consiste em uma mistura racêmica composta de quantidades iguais de dois enantiomorfos. A varfarina levorrotatória *S* é quatro vezes mais potente do que a varfarina dextrorrotatória *R*. Essa observação é útil à compreensão da natureza estereosseletiva de várias interações medicamentosas com varfarina.

Mecanismo de ação

Os anticoagulantes cumarínicos bloqueiam a γ-carboxilação de vários resíduos de glutamato existentes na trombina e nos fatores VII, IX e X, bem como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S (Figura 34-2, Tabela 34-1). O bloqueio resulta na formação de moléculas incompletas de fatores da coagulação, biologicamente inativas. A reação de carboxilação proteica está acoplada à oxidação da vitamina K. Em seguida, a vitamina K precisa ser reduzida para reativação. A varfarina impede o metabolismo redutor do epóxido da vitamina K inativo em sua forma de hidroquinona ativa (Figura 34-6). A alteração mutacional da enzima responsável, a epóxido vitamina K redutase, pode originar uma resistência genética à varfarina nos seres humanos e, em particular, nos ratos.

Existe uma demora de 8 a 12 horas para o início da ação da varfarina. O efeito anticoagulante resulta de um equilíbrio entre a síntese parcialmente inibida e a degradação inalterada dos quatro fatores da coagulação dependentes de vitamina K. A consequente inibição da coagulação depende de suas meias-vidas de degradação na circulação. Essas meias-vidas são de 6,

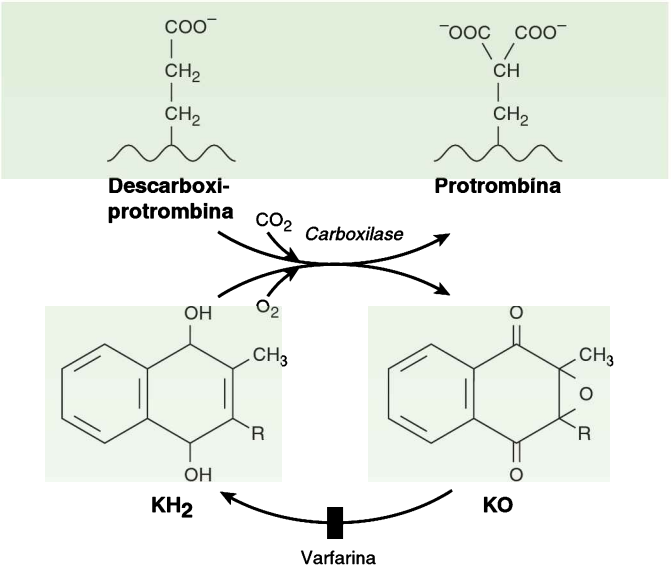


FIGURA 34-6 Ciclo da vitamina K — interconversões metabólicas da vitamina K associadas à síntese dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. A vitamina K_1 ou K_2 é ativada por meio da redução à forma hidroquinona (KH_2). A oxidação em etapas a epóxido de vitamina K (KO) está acoplada à carboxilação da protrombina pela enzima carboxilase. A reativação do epóxido de vitamina K constitui a etapa sensível à varfarina (varfarina). A letra R sobre a molécula de vitamina K representa uma cadeia lateral fitil de 20 átomos de carbono na vitamina K_1 e uma cadeia lateral poliprenil de 30 a 65 átomos de carbono na vitamina K_2.

24, 40 e 60 horas para os fatores VII, IX, X e II, respectivamente. A administração inicial de doses maiores de varfarina — até cerca de 0,75 mg/kg — acelera o início do efeito anticoagulante. Acima dessa dose, a velocidade de início independe da dose. O único efeito de uma dose de ataque maior consiste em prolongar o período durante o qual a concentração plasmática do fármaco permanece acima do nível necessário à supressão da síntese dos fatores da coagulação. A única diferença entre os anticoagulantes orais em termos de produção e manutenção da hipoprotrombinemia reside na meia-vida de cada fármaco.

Toxicidade

A varfarina atravessa facilmente a placenta e pode causar distúrbio hemorrágico no feto. Além disso, as proteínas fetais com resíduos de γ-carboxiglutamato encontradas no osso e no sangue podem ser afetadas pela varfarina. O fármaco pode causar grave defeito congênito, caracterizado pela formação anormal dos ossos. Por esse motivo, a varfarina nunca deve ser administrada durante a gravidez. Durante as primeiras semanas de terapia, ocorre algumas vezes necrose cutânea, com redução da atividade da proteína C. Raramente, esse mesmo processo causa infarto da mama, dos tecidos adiposos, do intestino e dos membros. A lesão patológica associada ao infarto hemorrágico consiste em trombose venosa, sugerindo que é causada pela redução da síntese de proteína C induzida pela varfarina.

Administração e dosagem

O tratamento com varfarina deve ser iniciado em doses-padrão de 5 a 10 mg, e não com as grandes doses de ataque antigamente usadas. O ajuste inicial do tempo de protrombina leva cerca de uma semana, resultando, de costume, em uma dose de manutenção de 5 a 7 mg/dia. O **tempo de protrombina (TP)** deve aumentar até o nível correspondente à redução de 25% da atividade protrombínica normal, devendo ser mantido neste valor para tratamento de longo prazo. Quando a atividade é inferior a 20%, a dose de varfarina deve ser reduzida ou omitida até haver aumento da atividade acima de 20%.

A faixa terapêutica para tratamento com anticoagulantes orais é definida em termos de razão normalizada internacional (INR). O INR refere-se à razão do tempo de protrombina (tempo de protrombina do paciente/média do tempo normal de protrombina para o laboratório)[ISI], em que o expoente "ISI" refere-se ao *International Sensitivity Index* (Índice de Sensibilidade Internacional) e depende dos reagentes específicos e instrumentos usados para sua determinação. O ISI serve para relacionar os tempos de protrombina medidos com um padrão de referência com tromboplastina da OMS; assim, os tempos de protrombina obtidos com diferentes instrumentos apropriadamente calibrados, com uma variedade de reagentes de tromboplastina, devem fornecer os mesmos resultados de INR para determinada amostra. Na maioria das combinações de reagentes e instrumentos em uso, o ISI aproxima-se de 1, tornando o INR aproximadamente equivalente à razão entre o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina normal médio. O valor recomendado de INR para profilaxia e tratamento da doença trombótica é de 2 a 3. Pacientes com alguns tipos de valvas cardíacas artificiais (p. ex., disco inclinável) ou outras condições clínicas que aumentam o risco trombótico apresentam uma faixa recomendada de 2,5 a 3,5.

Em certas ocasiões, os pacientes exibem resistência à varfarina, definida pela progressão ou recidiva de um evento trombótico, apesar de estarem dentro da faixa terapêutica. Esses indivíduos podem ter o seu alvo de INR elevado (acompanhado de aumento no risco de sangramento), ou a varfarina pode ser substituída por uma forma alternativa de anticoagulação (p. ex., injeções diárias de LMWH). A resistência à varfarina é mais comum em pacientes com câncer avançado, em geral de origem gastrintestinal (síndrome de Trousseau). Um estudo recente demonstrou a superioridade da LMWH sobre a varfarina na prevenção de tromboembolia venosa recorrente em pacientes com câncer.

Interações medicamentosas

Os anticoagulantes orais com frequência interagem com outros fármacos e com estados mórbidos. Essas interações podem ser amplamente divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Tabela 34-2). Os mecanismos farmacocinéticos envolvidos nas interações medicamentosas com anticoagulantes orais consistem sobretudo em indução enzimática, inibição de enzimas e redução da ligação às proteínas plasmáticas. Os mecanismos farmacodinâmicos envolvidos nas interações com a varfarina incluem sinergismo (comprometimento da hemostasia, síntese diminuída de fatores da coagulação, conforme observado na doença hepática), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais).

As interações mais graves com a varfarina são as que aumentam o efeito anticoagulante e o risco de sangramento. Entre essas interações, as mais perigosas são as interações farmacocinéticas com as pirazolonas na maior parte obsoletas, fenilbutazona e sulfimpirazona. Tais fármacos não apenas intensificam a hipoprotrombinemia, como também inibem a função plaquetária e podem induzir o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica (ver Capítulo 36). Os mecanismos da interação hipoprotrombinemica consistem em inibição estereosseletiva da transformação metabólica oxidativa da varfarina *S* (o isômero mais potente) e deslocamento da varfarina ligada à albumina, com consequente

TABELA 34-2 Interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas e interações corporais com anticoagulantes orais

Aumento do tempo de protrombina		Diminuição do tempo de protrombina	
Farmacocinética	**Farmacodinâmica**	**Farmacocinética**	**Farmacodinâmica**
Amiodarona	**Fármacos**	Barbitúricos	**Fármacos**
Cimetidina	Ácido acetilsalicílico (altas doses)	Colestiramina	Diuréticos
Dissulfiram	Cefalosporinas, de terceira geração	Rifampicina	Vitamina K
Metronidazol[1]	Heparina		**Fatores corporais**
Fluconazol[1]	**Fatores corporais**		Resistência hereditária
Fenilbutazona[1]	Doença hepática		Hipotireoidismo
Sulfimpirazona[1]	Hipertireoidismo		
Sulfametoxazol-trimetoprima			

[1] Inibe de modo estereosseletivo o metabolismo oxidativo do enantiomorfo varfarina *S* da varfarina racêmica.

aumento da fração livre. Por essa e outras razões, nem a fenilbutazona, nem a sulfimpirazona são de uso comum nos EUA. O metronidazol, o fluconazol e o sulfametoxazol-trimetoprima também inibem de modo estereosseletivo a transformação metabólica da varfarina *S*, enquanto a amiodarona, o dissulfiram e a cimetidina inibem o metabolismo de ambos os enantiomorfos da varfarina. O ácido acetilsalicílico, a doença hepática e o hipertireoidismo aumentam os efeitos da varfarina — o ácido acetilsalicílico, em virtude de seu efeito na função plaquetária, e a doença hepática e o hipertireoidismo, por aumentarem a taxa de renovação dos fatores da coagulação. As cefalosporinas de terceira geração eliminam as bactérias do trato intestinal que produzem vitamina K e, como a varfarina, também inibem diretamente a epóxido vitamina K redutase.

Os barbitúricos e a rifampicina provocam uma acentuada *diminuição* do efeito anticoagulante ao induzirem as enzimas hepáticas que transformam a varfarina racêmica. A colestiramina liga-se à varfarina no intestino, reduzindo a sua absorção e biodisponibilidade.

Ocorrem reduções farmacodinâmicas do efeito anticoagulante com a vitamina K (síntese aumentada de fatores da coagulação), com os diuréticos clortalidona e espironolactona (concentração dos fatores da coagulação), resistência hereditária (mutação de moléculas do ciclo de reativação da vitamina K) e hipotireoidismo (diminuição da taxa de renovação dos fatores da coagulação.

Os fármacos que *não* exercem efeito significativo sobre a terapia anticoagulante incluem etanol, fenotiazinas, benzodiazepínicos, paracetamol, opioides, indometacina e a maioria dos antibióticos.

Reversão da ação da varfarina

Os efeitos anticoagulantes e os sangramentos excessivos em decorrência do uso da varfarina podem ser revertidos pela interrupção do fármaco e administração de vitamina K_1 (fitonadiona) por via oral ou parenteral, plasma fresco congelado, concentrados de complexo protrombínico, e fator VIIa recombinante (rFVIIa). O desaparecimento do efeito excessivo não está correlacionado com as concentrações plasmáticas de varfarina, mas com o restabelecimento da atividade normal dos fatores de coagulação. Um excesso moderado de efeito anticoagulante, na ausência de sangramento, pode exigir apenas a interrupção do fármaco. O efeito da varfarina pode ser rapidamente revertido em caso de sangramento grave com a administração de um complexo protrombínico ou do rFVIIa associado à vitamina K por via intravenosa. É importante assinalar que, devido à meia-vida longa da varfarina, uma dose única de vitamina K ou de rFVIIa pode não ser suficiente.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

Os agentes fibrinolíticos lisam rapidamente os trombos ao catalisarem a formação da serinaprotease, a **plasmina**, a partir de seu zimogênio precursor, o plasminogênio (Figura 34-3). Esses fármacos criam um estado lítico generalizado quando administrados por via intravenosa. Por conseguinte, ocorre degradação dos trombos hemostáticos protetores, bem como dos tromboembolos-alvo. O Quadro: Agentes trombolíticos no infarto do miocárdio descreve o uso desses fármacos em uma importante aplicação.

Farmacologia

A **estreptocinase** é uma proteína (mas não propriamente uma enzima) sintetizada por estreptococos, que se combina com o proativador plasminogênio. Esse complexo enzimático catalisa a conversão do plasminogênio inativo em plasmina ativa. A **urocinase** é uma enzima humana sintetizada pelos rins, que converte diretamente o plasminogênio em plasmina ativa. A plasmina em si não pode ser usada, visto que os inibidores de ocorrência natural no plasma impedem seus efeitos. Todavia, a ausência de inibidores da urocinase e do complexo estreptocinase-proativador possibilita o seu uso clínico. A plasmina formada no interior de um trombo por esses ativadores é protegida das antiplasminas presentes no plasma, permitindo a lise do trombo a partir de seu interior.

Agentes trombolíticos no infarto agudo do miocárdio

A mudança de paradigma, em 1980, quanto à etiologia do infarto agudo do miocárdio, apontando para a oclusão coronária aguda por um trombo, criou a base racional da terapia trombolítica dessa doença letal comum. Naquele ano — pela primeira vez — foi constatado, no estudo clínico *European Cooperative Study Group*, que a terapia trombolítica intravenosa no infarto agudo do miocárdio reduziu significativamente a taxa de mortalidade. Estudos subsequentes, com milhares de pacientes recrutados em cada um deles, forneceram poder estatístico suficiente para que a redução de 20% na taxa de mortalidade fosse considerada estatisticamente significativa. Embora o padrão de assistência com áreas de recursos adequados e experiência na intervenção coronária percutânea (ICP) favoreça, hoje, o cateterismo e a colocação de *stent*, a terapia trombolítica continua sendo muito importante nos locais onde a ICP não está disponível de imediato.

A seleção apropriada dos pacientes para a terapia trombolítica é fundamental. O diagnóstico do infarto agudo do miocárdio é estabelecido clinicamente e confirmado por eletrocardiografia. Os pacientes com elevação do segmento ST e bloqueio de ramo na eletrocardiografia são os que apresentam melhor desfecho. Todos os estudos clínicos conduzidos até o momento mostram um benefício máximo da terapia trombolítica quando administrada precocemente, dentro de 6 horas após o início sintomático do infarto agudo do miocárdio.

Os agentes trombolíticos reduzem a taxa de mortalidade por infarto agudo do miocárdio. O uso precoce e apropriado de qualquer agente trombolítico provavelmente transcende as possíveis vantagens de determinado fármaco. Os fármacos adjuvantes, como ácido acetilsalicílico, heparina, β-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), reduzem ainda mais a mortalidade. Os princípios de tratamento estão delineados em Antman e colaboradores, 2008 (ver "Referências").

A **anistreplase** (complexo plasminogênio-ativador do anisoilato de estreptocinase; APSAC) consiste em um complexo de plasminogênio humano purificado e estreptocinase bacteriana, que foi acilado para proteger o sítio ativo da enzima. Quando administrada, o grupo acil sofre hidrólise espontânea, liberando o complexo estreptocinase-proativador ativado. Esse produto (que foi retirado do mercado nos EUA) é administrado por injeção intravenosa rápida, com maior seletividade de coágulos (i.e., maior atividade sobre o plasminogênio associado a coágulos do que o plasminogênio livre no sangue) e maior atividade trombolítica.

O plasminogênio também pode ser ativado endogenamente por **ativadores do plasminogênio teciduais (t-PA)**. Esses ativadores ativam sobretudo o plasminogênio ligado à fibrina, o que (teoricamente) limita a fibrinólise aos trombos formados e evita uma ativação sistêmica. O t-PA humano é produzido na forma de **alteplase** por meio da tecnologia do DNA recombinante. A **reteplase** é outro t-PA humano recombinante, do qual foram removidas várias sequências de aminoácidos. A produção de reteplase é de menor custo, em comparação com o t-PA. Como carece do principal domínio de ligação da fibrina, a reteplase é menos específica do que o t-PA para a fibrina. A **tenecteplase** é uma forma mutante de t-PA, que apresenta meia-vida mais longa e que pode ser administrada na forma de bolo intravenoso. A tenecteplase é ligeiramente mais específica do que o t-PA para a fibrina.

Indicações e dosagem

A administração de agentes fibrinolíticos por via intravenosa está indicado em casos de **embolia pulmonar com instabilidade hemodinâmica, trombose venosa profunda** grave, síndrome da veia cava superior e **tromboflebite ascendente** da veia ileofemoral, com grave edema dos membros inferiores. Esses fármacos também são administrados por via intra-arterial, em especial no caso de doença vascular periférica.

A terapia trombolítica no tratamento do **infarto agudo do miocárdio** requer uma cuidadosa seleção dos pacientes, o uso de um agente trombolítico específico e os benefícios oferecidos pela terapia adjuvante. A estreptocinase é administrada por infusão intravenosa, em uma dose de ataque de 250.000 unidades, seguida de 100.000 unidades/h, durante 24 a 72 horas. Os pacientes com anticorpos antiestreptocócicos podem desenvolver febre, reações alérgicas e resistência ao tratamento. A urocinase requer uma dose de ataque de 300.000 unidades administrada durante 10 minutos e em uma dose de manutenção de 300.000 unidades/h, durante 2 horas. A alteplase (t-PA) é administrada na forma de infusão intravenosa de 50 mg na primeira hora e, a seguir, de 40 mg, em uma taxa de 20 mg/h. A reteplase é administrada em duas injeções intravenosas diretas de 10 unidades cada, com intervalo de 30 minutos. A tenecteplase é administrada na forma de bolo intravenoso único de 0,5 mg/kg. A anistreplase (onde for disponível) é administrada em injeção intravenosa única de 30 unidades, durante 3 a 5 minutos. Um único ciclo de tratamento com fármacos fibrinolíticos é de alto custo: centenas de dólares para a estreptocinase e milhares de dólares para a urocinase e t-PA.

O t-PA recombinante também foi aprovado para uso no acidente vascular encefálico isquêmico agudo, em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas. Em pacientes sem infarto hemorrágico ou outras contraindicações, essa terapia demonstrou resultados melhores em vários estudos clínicos randomizados. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg, sem ultrapassar 90 mg, sendo 10% administrados na forma de bolo, e o restante, na forma de infusão durante 1 hora. A estreptocinase tem sido associada a um risco de sangramento aumentado no acidente vascular encefálico isquêmico agudo, quando administrada em uma dose de 1,5 milhão de unidades, e o seu uso não é recomendado nessa situação.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

A função das plaquetas é regulada por três categorias de substância. O primeiro grupo consiste em agentes produzidos fora das plaquetas, que interagem com receptores existentes na membrana plaquetária, como, por exemplo, catecolaminas, colágeno, trombina e prostaciclina. A segunda categoria inclui agentes produzidos no interior das plaquetas, que interagem com receptores de membrana, como, por exemplo, ADP, prostaglandina D_2, prostaglandina E_2 e serotonina. O terceiro grupo compreende agentes produzidos no interior das plaquetas, que atuam dentro da própria plaqueta, como endoperóxidos de prostaglandina e tromboxano A_2, nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPc, e íons de cálcio. A partir dessa lista de fármacos, foram identificados diversos alvos para os agentes inibitórios das plaquetas (Figura 34-1): inibição da síntese de prostaglandinas (ácido acetilsalicílico), inibição da agregação plaquetária induzida por ATP (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina) e bloqueio dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa nas plaquetas (abciximabe, tirofibana e eptifibatida). O dipiridamol e o cilostazol também são agentes antiplaquetários.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

A prostaglandina **tromboxano A_2** é um produto do araquidônato, que induz a mudança de forma das plaquetas, a liberação de seus grânulos e a sua agregação (ver Capítulo 18). Os fármacos que antagonizam essa via interferem na agregação plaquetária *in vitro* e prolongam o tempo de sangramento *in vivo*. O ácido acetilsalicílico é o protótipo dessa classe de fármacos.

Conforme descrito no Capítulo 18, o ácido acetilsalicílico inibe a síntese de tromboxano A_2 por meio da acetilação irreversível da enzima ciclo-oxigenase. Outros salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides também inibem a ciclo-oxigenase, porém têm menor duração de ação inibitória, visto que são incapazes de acetilar a ciclo-oxigenase, isto é, a sua ação é reversível.

A FDA aprovou o uso do ácido acetilsalicílico, na dose de 325 mg/dia, como profilaxia *primária* do infarto do miocárdio, porém recomenda cautela no uso pela população geral, exceto quando o fármaco é prescrito como adjuvante no controle de fatores de risco por abandono do tabagismo e redução do nível sanguíneo de colesterol e da pressão arterial. Uma metanálise de vários estudos clínicos publicados sobre o ácido acetilsalicílico e outros fármacos antiplaquetários confirma o valor dessa intervenção na prevenção *secundária* de eventos vasculares entre pacientes com história de distúrbios vasculares.

TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL E PRASUGREL

A ticlopidina, o clopidogrel e o prasugrel reduzem a agregação plaquetária ao inibirem a via de ADP das plaquetas. Esses fármacos bloqueiam de modo irreversível o receptor de ADP nas plaquetas. Diferentemente do ácido acetilsalicílico, não exercem nenhum efeito sobre o metabolismo das prostaglandinas. O uso da ticlopidina, do clopidogrel ou do prasugrel na

prevenção da trombose é considerado como prática-padrão em pacientes submetidos a colocação de *stent* coronário. Como as indicações e efeitos colaterais desses fármacos são diferentes, serão considerados em separado.

A ticlopidina foi aprovada para a prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes com história de ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular encefálico trombótico, bem como em associação com ácido acetilsalicílico para a prevenção da trombose em *stent* coronário. Os efeitos colaterais da ticlopidina consistem em náuseas, dispepsia e diarreia em até 20% dos pacientes, hemorragia em 5% e, mais gravemente, leucopenia em 1%. A leucopenia é detectada por meio de monitoração regular da contagem de leucócitos durante os primeiros 3 meses de tratamento. O desenvolvimento de púrpura trombocitopênica trombótica também foi associado à ingestão de ticlopidina. A dose de ticoplidina é de 250 mg, duas vezes ao dia. Em virtude do perfil significativo de efeitos colaterais, o uso da ticlopidina na prevenção do acidente vascular encefálico deve ser restrito a pacientes que não toleram ou que não responderam à terapia com ácido acetilsalicílico. A ticlopidina em doses inferiores a 500 mg/dia pode ser eficaz, com menos efeitos colaterais.

O clopidogrel foi aprovado para pacientes com angina instável ou com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST), em associação com ácido acetilsalicílico, com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMEST) ou com infarto do miocárdio recente, acidente vascular encefálico ou doença arterial periférica estabelecida. Para o IMSEST, a dosagem do clopidogrel consiste em uma dose de ataque de 300 mg, seguida de 75 mg ao dia, com uma dose diária de ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg. Para pacientes com IMSEST, a dose de clopidogrel é de 75 mg ao dia, em associação com ácido acetilsalicílico, conforme já citado; para o infarto recente do miocárdio, acidente vascular encefálico ou doença vascular periférica, a dose é de 75 mg/dia.

O clopidogrel tem menos efeitos colaterais do que a ticlopidina e raramente está associado à neutropenia. Foi relatada a incidência de púrpura trombocitopênica trombótica. Por apresentar menos efeitos colaterais e necessidades posológicas, com frequência se prefere o clopidogrel à ticlopidina. Os efeitos antitrombóticos do clopidogrel dependem da dose; dentro de 5 horas após uma dose de ataque oral de 300 mg, ocorre inibição de 80% da atividade plaquetária. A dose de manutenção de clopidogrel é de 75 mg/dia, que produz inibição plaquetária máxima. A duração do efeito antiplaquetário é de 7 a 10 dias. O clopidogrel é um profármaco que requer ativação por isoforma enzimática do citocromo P450, CYP2C19. Dependendo do padrão de herança de polimorfismo do único nucleotídeo na CYP2C19, os indivíduos podem ser metabolizadores fracos do clopidogrel, e esses pacientes correm risco aumentado de eventos cardiovasculares, devido ao efeito inadequado do fármaco. A FDA recomendou a genotipagem da CYP2C19 para identificar esses pacientes e aconselha os médicos que o prescrevem a considerarem terapias alternativas para metabolizadores fracos. Entretanto, estudos mais recentes questionaram o impacto do estado de metabolizador da CYP2C19 sobre os resultados. Os fármacos que comprometem a função da CYP2C19, como omeprazol, devem ser usados com cautela enquanto se aguarda o esclarecimento da importância do estado da CYP2C19.

À semelhança do clopidogrel, o prasugrel foi aprovado para pacientes com síndromes coronárias aguda. O fármaco é administrado em uma dose de ataque de 60 mg e, a seguir, em dose de 10 mg/dia em associação com ácido acetilsalicílico, conforme descrito no caso do clopidogrel. A avaliação da *Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel* (TRITON-TIMI38) comparou-o com o clopidogrel em um estudo clínico duplo-cego randomizado com ácido acetilsalicílico e outras terapias convencionais, com intervenções coronárias percutâneas. Esse estudo clínico mostrou uma redução no parâmetro final cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, acidente vascular encefálico não fatal ou infarto do miocárdio não fatal) com o prasugrel em comparação com o clopidogrel. Entretanto, houve um aumento no risco de sangramento grave e menor com o uso do prasugrel. O prasugrel está contraindicado para pacientes com história de AIT ou acidente vascular encefálico devido ao risco aumentado de sangramento. Embora seja um aspecto a se considerar no uso do clopidogrel, o estado do genótipo do citocromo P450 não tem impacto sobre o prasugrel.

Resistência ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel

A incidência de resistência relatada ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel varia bastante, de menos de 5% a 75%. Essa enorme variação de incidência reflete, em parte, a definição de resistência (trombose recorrente enquanto o paciente recebe terapia antiplaquetária *vs.* teste *in vitro*) e os métodos pelos quais a resposta ao fármaco e a adesão do paciente ao tratamento são medidas. Na atualidade, existem vários métodos aprovados pela FDA para testar a resistência *in vitro* ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel. Entretanto, a incidência da resistência aos fármacos varia consideravelmente de acordo com o método do teste. Esses testes podem ser úteis em pacientes selecionados para se avaliar a adesão ao tratamento ou a causa de um eventro trombótico recorrente; todavia, sua utilidade na tomada de decisão clínica de rotina fora dos estudos clínicos permanece controversa.

BLOQUEIO DOS RECEPTORES DE GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA DAS PLAQUETAS

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são usados em pacientes com síndrome coronária aguda. Esses fármacos têm como alvo o complexo receptor IIb/IIIa plaquetário (Figura 34-1). O complexo IIb/IIIa funciona como receptor, principalmente de fibrinogênio e vitronectina, mas também de fibronectina e fator de von Willebrand. A ativação desse complexo receptor constitui a "via final comum" da agregação plaquetária. Existem aproximadamente 50.000 cópias desse complexo na superfície de cada plaqueta. Os indivíduos que carecem desse receptor são portadores de um distúrbio hemorrágico denominado trombastenia de Glanzmann.

O **abciximabe**, um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o complexo IIb/IIIa, incluindo o receptor de vitronectina, foi o primeiro agente aprovado dessa classe de fármacos. Foi aprovado para uso na intervenção coronária percutânea e nas síndromes coronárias agudas. A **eptifibatida** é um análogo da sequência da extremidade carboxiterminal da cadeia delta do fibrinogênio, que medeia a ligação do fibrinogênio ao receptor. A **tirofibana** é uma molécula menor com propriedades semelhantes. A eptifibatida e a tirofibana inibem a ligação do ligante ao receptor IIb/IIIa, ocupando o receptor, porém sem bloquearem o receptor de vitronectina.

Os três fármacos descritos são administrados por via parenteral. As formulações orais de antagonistas IIb/IIIa encontram-se em vários estágios de desenvolvimento.

OUTROS FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

O **dipiridamol** é um vasodilatador que também inibe a função plaquetária ao inibir a captação de adenosina e a atividade da GMPc fosfodiesterase. O dipiridamol em si tem pouco ou nenhum efeito benéfico. Por conseguinte, esse agente é usado sobretudo em associação com ácido acetilsalicílico na prevenção da isquemia vascular cerebral. Pode ser também usado com varfarina para profilaxia primária de tromboêmbolos em pacientes com próteses valvares cardíacas. Na atualidade, dispõe-se de uma associação de dipiridamol complexado com 25 mg de ácido acetilsalicílico para profilaxia secundária da doença vascular cerebral.

O **cilostazol** é um novo inibidor da fosfodiesterase, que promove vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. O cilostazol é usado principalmente no tratamento da claudicação intermitente.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DA COAGULAÇÃO

TROMBOSE VENOSA

Fatores de risco

A. Distúrbios hereditários

Os distúrbios hereditários caracterizados por tendência à formação de trombos (trombofilia) resultam de anormalidades quantitativas ou qualitativas do sistema anticoagulante natural. As deficiências (mutações com perda de função) dos anticoagulantes naturais, antitrombina, vitamina C e proteína S são responsáveis por cerca de 15% dos pacientes selecionados com trombose juvenil ou recorrente e por 5 a 10% dos casos não selecionados de trombose venosa aguda. Outras causas de trombofilia incluem mutações com ganho de função, como a mutação do fator V de Leiden e da protrombina 20210, níveis elevados de fatores da coagulação e cofatores e hiper-homocisteinemia, que, em seu conjunto, respondem pelo maior número de pacientes com estados hipercoaguláveis. Embora sejam menos comuns, as mutações com perda de função estão associadas a maior risco de trombose. Alguns pacientes apresentam múltiplos fatores de risco hereditários ou associações de fatores de risco hereditários e adquiridos, conforme discutido adiante. Esses indivíduos correm maior risco de eventos trombóticos recorrentes e, com frequência, precisam de terapia durante o restante da vida.

B. Doença adquirida

O risco aumentado de tromboembolia associada à fibrilação atrial e à colocação de valvas cardíacas mecânicas já é reconhecido há muito tempo. De forma semelhante, o repouso prolongado ao leito, os procedimentos cirúrgicos de alto risco e a presença de câncer estão claramente associados a aumento na incidência de trombose venosa profunda e embolia. A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo constitui outro fator de risco adquirido importante. Os fármacos podem atuar como fatores de risco sinérgicos com fatores de risco hereditários. Por exemplo, as mulheres que apresentam mutação do fator V de Leiden e que fazem uso de contraceptivos orais apresentam um aumento sinérgico de risco.

Tratamento antitrombótico

A. Prevenção

A prevenção primária da trombose venosa reduz a incidência e a taxa de mortalidade por embolia pulmonar. A heparina e a varfarina podem ser usadas para prevenir a trombose venosa. A administração subcutânea de heparina não fracionada em baixas doses, de LMWH ou de fondaparinux proporciona uma profilaxia efetiva. A varfarina também é efetiva, porém exige monitoração laboratorial do tempo de protrombina.

B. Tratamento da doença estabelecida

O tratamento da trombose venosa estabelecida é iniciado com heparina não fracionada ou LMWH nos primeiros 5 a 7 dias, com superposição com varfarina. Uma vez estabelecidos os efeitos terapêuticos da varfarina, o tratamento é mantido durante um período mínimo de 3 a 6 meses. Os pacientes com doença recorrente ou com fatores de risco não reversíveis e identificáveis podem ser tratados por tempo indeterminado. Os pequenos trombos confinados às veias da panturrilha podem ser tratados sem anticoagulantes, se documentado que o trombo não está se estendendo com o passar do tempo.

A varfarina atravessa facilmente a placenta. O fármaco pode causar hemorragia a qualquer momento durante a gravidez, bem como defeitos de desenvolvimento quando administrado durante o primeiro trimestre. Por conseguinte, a doença tromboembólica venosa em mulheres grávidas geralmente é tratada com heparina, administrada, de preferência, por via subcutânea.

TROMBOSE ARTERIAL

A ativação das plaquetas é considerada um processo essencial na trombose arterial. Por conseguinte, o tratamento com fármacos inibidores das plaquetas, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel ou ticlopidina, está indicado para pacientes com AIT e acidentes vasculares encefálicos ou com angina estável e infarto agudo do miocárdio. O prasugrel constitui uma alternativa ao clopidogrel para pacientes com síndromes coronárias agudas tratadas com intervenção coronária percutânea. Na angina e no infarto, esses fármacos com frequência são usados em associação com β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e fármacos fibrinolíticos.

■ FÁRMACOS USADOS NOS DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

VITAMINA K

A vitamina K confere atividade biológica à protrombina e aos fatores VII, IX e X ao participar da sua modificação pós-ribossômica. A vitamina K é uma substância lipossolúvel, encontrada sobretudo nos vegetais verdes. As necessidades nutricionais são baixas, visto que a vitamina é sintetizada por bactérias que colonizam o intestino humano. Existem duas formas naturais: as vitaminas K_1 e K_2. A vitamina K_1 (fitonadiona; Figura 34-5) é encontrada nos alimentos. A vitamina K_2 (menaquinona) é encontrada nos tecidos humanos e sintetizada por bactérias intestinais.

As vitaminas K_1 e K_2 exigem a presença de sais biliares para a sua absorção pelo trato intestinal. A vitamina K_1 está disponível clinicamente em formas oral e parenteral. O efeito leva 6 horas para se manifestar, porém se completa em 24 horas durante o

tratamento para redução da atividade da protrombina por excesso de varfarina ou deficiência de vitamina K. A administração intravenosa de vitamina K_1 deve ser lenta, visto que a infusão rápida talvez provoque dispneia, dor torácica e lombar e até mesmo morte. A reposição de vitamina K é mais bem efetuada pela sua administração intravenosa ou oral, pois a biodisponibilidade da vitamina após a administração subcutânea é errática. Na atualidade, a vitamina K_1 é administrada a todos os recém-nascidos para impedir a ocorrência de doença hemorrágica da deficiência de vitamina K, particularmente comum em prematuros. *O sal hidrossolúvel da vitamina K_3 (menadiona) nunca deve ser usado para fins terapêuticos.* É ineficaz no tratamento da superdosagem de varfarina. Com frequência, ocorre deficiência de vitamina K em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva, em virtude da dieta precária, nutrição parenteral, cirurgia recente, terapia com múltiplos antibióticos e uremia. A insuficiência hepática grave resulta em síntese diminuída de proteínas e diátese hemorrágica, que não responde à vitamina K.

FRAÇÕES PLASMÁTICAS

Fontes e preparações

A deficiência de fatores da coagulação plasmática pode provocar sangramento (Tabela 34-3). Ocorre sangramento espontâneo quando a atividade do fator é inferior a 5 a 10% do normal. A deficiência do fator VIII (**hemofilia clássica** ou **hemofilia A**) e a deficiência de fator IX (**doença de Christmas** ou **hemofilia B**) respondem pela maior parte dos defeitos hereditários da coagulação. Existem frações plasmáticas concentradas para o tratamento dessas deficiências. A administração de concentrados de fatores derivados do plasma e tratados com calor ou com detergentes e de concentrados de fatores recombinantes constitui o tratamento-padrão para sangramento associado à hemofilia. Os concentrados de fator VIII liofilizados são preparados a partir de grandes misturas de plasma. A transmissão de doenças virais, como as hepatites B e C e o HIV, é reduzida ou eliminada por pasteurização e por extração do plasma com solventes e detergentes. Entretanto, esse tratamento não remove outras causas potenciais de doenças transmissíveis, como os príons. Por esse motivo, recomenda-se o uso de preparações de fatores da coagulação recombinantes, sempre que possível, para a reposição de fatores. A melhor utilização desses produtos terapêuticos requer uma especificidade diagnóstica do fator deficiente e a quantificação de sua atividade no plasma. Os concentrados de fator VIII de pureza intermediárias (em contraste com os concentrados recombinantes ou de alta pureza) contêm quantidades significativas de fator de von Willebrand. Existe um composto que é um concentrado de fator VIII, aprovado pela FDA para o tratamento do sangramento associado à doença de von Willebrand.

TABELA 34-3 Produtos terapêuticos para o tratamento dos distúrbios da coagulação

Fator	Estado de deficiência	Níveis hemostáticos	Meia-vida do fator infundido	Fonte de reposição
I	Hipofibrinogenemia	1 g/dL	4 dias	Crioprecipitado PFC
II	Deficiência de protrombina	30-40%	3 dias	Concentrados de complexo de protrombina (concentrados de fator IX de pureza intermediária)
V	Deficiência de fator V	20%	1 dia	PFC
VII	Deficiência de fator VII	30%	4-6 horas	PFC Concentrados de complexo de protrombina (concentrados de fator IX de pureza intermediária) Fator VIIa recombinante
VIII	Hemofilia A	30-50% 100% para sangramento ou traumatismo significativo	12 horas	Produtos de fator VIII recombinante Concentrados de alta pureza do plasma Crioprecipitado[1] Alguns pacientes com deficiência leve respondem à DDAVP
IX	Hemofilia B Doença de Christmas	30-50% 100% para sangramento ou traumatismo significativo	24 horas	Produtos do fator IX recombinante Concentrados de alta pureza derivados do plasma
X	Defeito de Stuart-Power	25%	36 horas	PFC Concentrados de complexo protrombínico
XI	Hemofilia C	30-50%	3 dias	PFC
XII	Defeito de Hageman	Não necessários		Não há necessidade de tratamento
von Willebrand	Doença de von Willebrand	30%	Aproximadamente 10 horas	Concentrados de fator VIII de pureza intermediária que contêm fator de von Willebrand Alguns pacientes respondem à DDAVP Crioprecipitado[1]
XIII	Deficiência de fator XIII	5%	6 dias	PFC Crioprecipitado

PFC, plasma fresco congelado; DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopressina.

Os concentrados de antitrombina e proteína C ativada estão disponíveis para as indicações apropriadas, que incluem trombose na presença de deficiência de antitrombina e sepse, respectivamente.

[1] Deve-se utilizar o crioprecipitado no tratamento do sangramento na presença de deficiência de fator VIII e doença de von Willebrand apenas em caso de emergência, quando não se dispõe de produtos com inativação de patógenos.

Usos clínicos

A ocorrência de hemorragia intra-articular não complicada deve ser tratada com reposição de fator VIII ou de fator IX suficiente para manter um nível de pelo menos 30 a 50% da concentração normal durante 24 horas. Os hematomas dos tecidos moles necessitam, no mínimo, 100% de atividade durante 7 dias. A hematúria requer pelo menos 10% de atividade durante 10 dias. A cirurgia e o traumatismo grave exigem, no mínimo, 100% de atividade durante 10 dias. A dose de ataque inicial de fator VIII é de 50 unidades/kg de peso corporal para obtenção de uma atividade de 100% do fator VIII a partir de um nível basal de 1% ou menos, pressupondo a presença de concentração normal de hemoglobina. Cada atividade de fator VIII por quilograma de peso corporal eleva a sua atividade no plasma em 2%. A reposição do fator deve ser feita a cada 12 horas. A terapia com fator IX requer duas vezes a dose de fator VIII, porém administração a cada 24 horas, aproximadamente, em virtude de sua vida mais longa. O fator IX recombinante tem uma recuperação de apenas 80%, em comparação com os produtos do fator IX derivados do plasma. Por conseguinte, a dose de fator IX recombinante exige 120% da dose usada com o produto derivado do plasma.

O **acetato de desmopressina** aumenta a atividade do fator VIII em pacientes com hemofilia A ou com doença de von Willebrand de grau leve. O fármaco pode ser usado na preparação de pequenas cirurgias, como extrações dentárias, sem necessidade de infusão de fatores da coagulação se o paciente tiver uma resposta adequada documentada. A desmopressina intranasal em altas doses (ver Capítulo 17) está disponível e demonstrou ser eficaz e bem tolerada pelos pacientes.

Os concentrados congelados-secos de plasma contendo protrombina, fatores IX e X e quantidades variáveis de fator VII estão comercialmente disponíveis para o tratamento das deficiências desses fatores (Tabela 34-3). Cada unidade de fator IX por quilograma de peso corporal eleva em 1,5% a atividade do fator no plasma. Com frequência, acrescenta-se heparina para inibição dos fatores da coagulação ativados pelo processo de fabricação. Entretanto, a adição de heparina não elimina todo o risco tromboembólico.

Algumas preparações de concentrado de fator IX contêm fatores da coagulação *ativados*, o que levou a seu uso no tratamento de pacientes com inibidores ou anticorpos dirigidos contra os fatores VIII ou IX. Há dois produtos para essa finalidade: Um deles com atividade corretiva para o fator VIII e **FEIBA** (***F**actor **E**ight **I**nhibitor **B**ypassing **A**ctivity*). Esses produtos não são uniformemente bem-sucedidos na interrupção da hemorragia, e os títulos de inibidores de fator IX com frequência aumentam após a sua administração. Os inibidores adquiridos dos fatores da coagulação também podem ser tratados com fator VIII suíno (para inibidores do fator VIII) e fator VII ativado recombinante. O fator VII ativado recombinante está sendo cada vez mais utilizado no tratamento da coagulopatia associada a doença hepática e perda significativa de sangue em caso de traumatismo e cirurgia. Esses concentrados de fatores recombinantes e derivados do plasma são de custo muito elevado, e as indicações de uso, muito precisas. Por conseguinte, é essencial a consulta com um hematologista experiente na área.

O **crioprecipitado** é uma fração proteica do plasma obtida do sangue total. O crioprecipitado é usado no tratamento da deficiência ou de anormalidades qualitativas do fibrinogênio, conforme observado na coagulação intravascular disseminada e na doença hepática. Uma única unidade de crioprecipitado contém 300 mg de fibrinogênio.

O crioprecipitado também pode ser usado em pacientes com deficiência de fator VIII e com doença de von Willebrand, quando a desmopressina não está indicada, e quando não se dispõe de um produto derivado do plasma ou recombinante com inativação de patógeno. A concentração do fator VIII e do fator de von Willebrand no crioprecipitado não é tão grande quanto aquela encontrada nas frações plasmáticas concentradas. Além disso, o crioprecipitado não é tratado por nenhum método para diminuir o risco de exposição viral. Para infusão, a unidade de crioprecipitado congelado é descongelada e dissolvida em um pequeno volume de soro fisiológico-citrato estéril e misturada com outras unidades. As mulheres Rh-negativas com possibilidade de engravidar devem receber apenas crioprecipitado Rh-negativo, em virtude da possível contaminação do produto com células sanguíneas Rh-positivas.

FATOR VIIA RECOMBINANTE

O fator VIIa recombinante foi aprovado para o tratamento da hemofilia A ou B hereditária ou adquirida com inibidores, tratamento do sangramento associado a procedimentos invasivos na hemofilia congênita ou adquirida ou da deficiência de fator VII. Na UE, o fármaco também foi aprovado para o tratamento da trombastenia de Glanzmann.

O fator VIIa inicia a ativação da via da coagulação ao ativar os fatores IX e X em associação ao fator tecidual (ver Figura 34-2). O fármaco é administrado na forma de injeção em bolo. Para a hemofilia A ou B com inibidores e sangramento, a dose é de 90 mg/kg, a cada 2 horas, até se obter hemostasia; em seguida, o fármaco é continuado a intervalos de 3 a 6 horas, até o paciente se tornar estável. Para a deficiência congênita do fator VII, a dose recomendada é de 15 a 30 mg/kg a cada 4 a 6 horas, até se obter hemostasia.

O fator VIIa tem sido bastante usado em indicações que não constam na bula, como sangramento com traumatismo, cirurgia, hemorragia intracerebral e toxicidade da varfarina. Uma importante preocupação relacionada com o uso sem indicação na bula tem sido a possibilidade de aumento nos eventos trombóticos. Uma pesquisa recente examinou as taxas de eventos tromboembólicos em 35 estudos clínicos controlados por placebo, nos quais o fator VIIa foi administrado para indicações não aprovadas. Esse estudo constatou um aumento dos eventos trombóticos arteriais, mas não venosos, em particular entre indivíduos idosos.

INIBIDORES DA FIBRINÓLISE: ÁCIDO AMINOCAPROICO

O ácido aminocaproico (EACA), que se assemelha quimicamente ao aminoácido lisina, é um inibidor sintético da fibrinólise. Inibe competitivamente a ativação do plasminogênio (Figura 34-3). Sofre rápida absorção por via oral e é apurado pelo organismo pelos rins. A dose oral habitual de EACA é de 6 g, quatro vezes ao dia. Quando o fármaco é administrado por via intravenosa, deve-se infundir uma dose de ataque de 5 g durante 30 minutos, a fim de se evitar a ocorrência de hipotensão. O **ácido tranexâmico** é um análogo do ácido caproico que tem

as mesmas propriedades. É administrado por via oral, com dose de ataque de 15 mg/kg, seguida de 30 mg/kg, a cada 6 horas.

O EACA é usado clinicamente como terapia adjuvante na hemofilia, como tratamento no sangramento decorrente da terapia fibrinolítica e como profilaxia contra o ressangramento de aneurismas intracranianos. Foi também relatado um tratamento bem-sucedido em pacientes com sangramento gastrintestinal pós-operatório e sangramento pós-prostatectomia, bem como na hemorragia vesical secundária à cistite induzida por radiação e fármacos. Os efeitos colaterais do fármaco incluem trombose intravascular em consequência da inibição do ativador do plasminogênio, hipotensão, miopatia, desconforto abdominal, diarreia e congestão nasal. O ácido aminocaproico não deve ser administrado a pacientes com coagulação intravascular disseminada ou com sangramento geniturinário do trato superior, como, por exemplo, rins e ureteres, devido à possibilidade de coagulação excessiva.

INIBIDORES DA SERINAPROTEASE: APROTININA

A aprotinina é um inibidor da serinaprotease (serpina) que evita a fibrinólise pela plasmina livre, podendo exercer também outros efeitos anti-hemorrágicos. Além disso, inibe o complexo plasmina-estreptocinase em pacientes que receberam o agente trombolítico. Foi constatado que a aprotinina reduz o sangramento — em até 50% — que ocorre em muitos tipos de cirurgia, em particular as quais envolvem circulação extracorpórea para procedimentos cardíacos a céu aberto e transplante de fígado. Todavia, os estudos clínicos realizados e os dados internos do fabricante sugeriram que o fármaco estava associado a risco aumentado de insuficiência renal, ataque cardíaco e acidente vascular encefálico. Um estudo clínico prospectivo foi iniciado no Canadá, porém foi interrompido precocemente, devido à preocupação de uma associação do fármaco à taxa aumentada de mortalidade. O fármaco foi retirado do mercado em 2007.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

Abciximabe
Parenteral: 2 mg/mL para injeção IV

Ácido aminocaproico
Oral: comprimidos de 500 mg; xarope de 250 mg/mL
Parenteral: 250 mg/mL para injeção IV

Ácido tranexâmico
Oral: comprimidos de 500 mg
Parenteral: 100 mg/mL para infusão IV

Alteplase recombinante [t-PA]
Parenteral: 50, 100 mg de pó liofilizado para reconstituição para injeção IV; 2 mg para coágulos em cateter

Anisindiona
Oral: comprimidos de 50 mg

Antitrombina III
Parenteral: 500, 1.000 UI de pó para reconstituição para injeção IV

Argatrobana
Parenteral: 100 mg/mL em frascos de 2,5 mL

Bivalirudina
Parenteral: 250 mg por frasco

Complexo coagulante anti-inibidor
Parenteral: em frascos

Complexo de fator IX, humano
Parenteral: em frascos

Cilostazol
Oral: comprimidos de 50, 100 mg)

Clopidogrel
Oral: comprimidos de 75, 300 mg

Dabigatrana
Oral: cápsulas de 75, 150 mg

Dalteparina
Parenteral: 2.500, 5.000, 10.000, 15.000, 18.000 de unidades antifator Xa/0,2 mL para injeção SC apenas

Danaparoide
Parenteral: 750 unidades anti-Xa/frasco

Desirudina
Parenteral: 15 mg para injeção

Dipiridamol
Oral: comprimidos de 25, 50, 75 mg
Produto de combinação oral: 200 mg de dipiridamol de liberação prolongada mais 25 mg de dipiridamol de liberação prolongada mais 25 mg de ácido acetilsalicílico

Enoxaparina (heparina de baixo peso molecular)
Parenteral: seringas de múltiplas doses prontas para aplicação apenas para injeção SC

Eptifibatida
Parenteral: 0,75, 2 mg/mL para infusão IV

Estreptocinase
Parenteral: 250.000, 750.0000, 1.500.000 UI em pó para reconstituição para injeção

Fator anti-hemofílico [fator VIII, AHF]
Parenteral: em frascos

Fator da coagulação VIIa recombinante
Parenteral: 1,2, 4,8 mg de pó/frasco para injeção IV

Fator VIIa: ver Fator da coagulação VIIa recombinante

Fator VIII: ver fator Anti-hemofílico

Fondaparinux
Parenteral: em seringas de dose única prontas para aplicação

Heparina sódica
Parenteral: 1.000, 2.000, 2.500, 5.000, 10.000, 20.000. 40.000 unidades/mL para injeção

Lepirudina
Parenteral: de pó para injeção IV

Prasugrel
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Protamina
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Reteplase
Parenteral: 10,4 UI de pó para injeção

Rivaroxabana
Oral: comprimidos de 10 mg

Tenecteplase
Parenteral: 50 mg de pó para injeção

Ticlopidina
Oral: comprimidos de 250 mg

Tinzaparina
Parenteral: 20.000 unidades anti-Xa/mL para injeção subcutânea apenas

Tirofibana
Parenteral: 50, 250 mcg/mL para infusão IV

Urocinase
Parenteral: 250,000 UI por frasco para uso sistêmico

Varfarina
Oral: comprimidos de 1, 2; 2,5; 3, 4, 5, 6; 7,5; 10 mg

Vitamina K
Oral: comprimidos de 5 mg
Parenteral: solução de 2, 10 mg/mL para injeção

REFERÊNCIAS

Coagulação sanguínea e distúrbios hemorrágicos

Dahlback B: Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008;112:19.

Greaves M, Watson HG: Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 1):167.

Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 2007;356:2301.

Fármacos usados em distúrbios trombóticos

Antman E et al.: 2007 Focused update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2008;117:296.

Crowther MA, Warkentin TE: Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: Focus on new anticoagulant agents. Blood 2008;111:4871.

Hirsh J et al. (editors): Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(Suppl):110S.

Hyek EM: Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2010;363:2559.

Kishimoto TK et al.: Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. N Engl J Med 2008; 358:2457.

Lohrmann J, Becker RC: New anticoagulants—the path from discovery to clinical practice. N Engl J Med 2008;358:2827.

van Ryn J et al.: Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103:1116.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Essa paciente apresenta embolia pulmonar secundária à trombose venosa profunda (TVP). A terapia imediata com heparina intravenosa está indicada. Se houver instabilidade hemodinâmica ou deterioração da função pulmonar, sugerindo maior embolização do pulmão, considere-se a colocação de um filtro na veia cava inferior por via percutânea. A terapia a longo prazo com varfarina constitui o tratamento tradicional, tendo como alvo uma razão normalizada internacional de 2 a 3. Essa paciente deve ser aconselhada a usar outros métodos de contracepção.

CAPÍTULO

35

Fármacos usados na dislipidemia

Mary J. Malloy, M.D., e John P. Kane, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

RL, um homem de 45 anos de idade com doença da artéria coronária moderadamente grave, tem um índice de massa corporal (IMC) de 29, circunferência abdominal aumentada e hipertensão que está bem controlada. Além do medicamento para hipertensão, ele está tomando 40 mg de atorvastatina. Painel atual de lipídeos (mg/dL): colesterol 184, triglicerídeos 200, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, de *low-density lipoprotein cholesterol*) 110, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C de *high-density lipoprotein cholesterol*) 34 e não HDL-C 150. O nível de lipoproteína(a) [Lp(a)] é duas vezes o valor de referência. O nível de glicemia em jejum é de 102 mg/dL, e a insulina em jejum, de 38 μU/mL. As enzimas hepáticas estão normais. O nível de creatinocinase está um pouco elevado. O paciente é encaminhado para ajuda com controle da dislipidemia. Medidas dietéticas, exercício e perda de peso são aconselhados. Que outros fármacos poderiam ajudar o paciente a alcançar as metas de tratamento das lipoproteínas: LDL-C 60 a 70 mg/dL; triglicerídeos < 120 mg/dL; HDL-C > 45 mg/dL; e nível reduzido de Lp(a)? Este paciente também poderia beneficiar-se de um fármaco para controlar a resistência à insulina? Caso a resposta seja afirmativa, que fármaco?

Os lipídeos plasmáticos são transportados em complexos denominados **lipoproteínas**. Os distúrbios metabólicos que envolvem elevações em qualquer espécie de lipoproteína são denominados **hiperlipoproteinemias** ou **hiperlipidemias**. O termo **hiperlipemia** refere-se a níveis elevados de triglicerídeos.

As duas principais sequelas clínicas das hiperlipidemias consistem em pancreatite aguda e aterosclerose. A primeira ocorre em pacientes com hiperlipemia acentuada. O controle dos triglicerídeos pode evitar episódios recorrentes dessa doença que representa risco à vida.

A aterosclerose constitui a principal causa de morte em ambos os sexos nos Estados Unidos e em outros países ocidentais. As lipoproteínas que contêm **apolipoproteína (apo) B-100** transportam lipídeos na parece arterial. São as **lipoproteínas de baixa densidade (LDLs)**, as **lipoproteínas de intensidade intermediária (IDLs**, de *intermediate-density lipoproteins*), as **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs**, de *very low-density lipoproteins*) e a **lipoproteína(a) [Lp(a)]**. As lipoproteínas remanescentes formadas durante o catabolismo dos quilomícrons que contêm a proteína B-48 (apo B-48) também podem penetrar na parede arterial, contribuindo para a aterosclerose.

Os componentes celulares nas placas ateroscleróticas consistem em células espumosas, que são macrófagos transformados, e células musculares lisas repletas de **ésteres de colesterol**. Essas alterações celulares resultam da endocitose de lipoproteínas modificadas por pelo menos quatro espécies de **receptores de depuração**. A modificação química das lipoproteínas por radicais livres cria ligantes para esses receptores. O ateroma cresce com o acúmulo de células espumosas, colágeno, fibrina e, com frequência, cálcio. Enquanto essas lesões podem ocluir lentamente os vasos coronários, os sintomas clínicos costumam ser precipitados pela ruptura de placas ateromatosas instáveis, levando à ativação das plaquetas e formação de trombos oclusivos.

Embora o tratamento da hiperlipidemia possa produzir uma regressão física lenta das placas, a redução bem documentada dos eventos coronarianos agudos, observada após tratamento hipolipêmico vigoroso, é atribuível principalmente ao declínio da atividade inflamatória dos macrófagos, tornando-se evidente dentro de 2 a 3 meses após o início da terapia.

As **lipoproteínas de alta densidade (HDLs)** exercem vários efeitos *anti*aterogênicos. Participam na retirada do colesterol da parede arterial e inibem a oxidação das lipoproteínas aterogênicas. A presença de baixos níveis de HDL (hipoalfalipoproteinemia) constitui um fator de risco independente de doença aterosclerótica e, portanto, representa um alvo de intervenção.

O tabagismo constitui um importante fator de risco para doença coronariana, estando associado a uma redução dos níveis de HDL, comprometimento da redução do colesterol, efeitos citotóxicos no endotélio, oxidação aumentada das lipoproteínas e estimulação da trombogênese. O diabetes, que também representa um importante fator de risco, é outra fonte de estresse oxidativo.

As artérias coronárias normais têm a capacidade de sofrer dilatação em resposta à isquemia, aumentando a liberação de oxigênio no miocárdio. Esse processo é mediado pelo óxido nítrico, que atua sobre as células musculares lisas da média das artérias. Essa função é afetada pelas lipoproteínas aterogênicas, agravando, assim, a isquemia. A redução dos níveis de lipoproteínas aterogênicas e a inibição de sua oxidação restauram a função endotelial.

Como a aterogênese é multifatorial, a terapia deve ser direcionada para todos os fatores de risco modificáveis. A aterogênese é um processo dinâmico. Estudos clínicos com angiografia quantitativa demonstraram uma regressão efetiva das placas durante a terapia agressiva de redução dos lipídeos. Estudos clínicos de redução primária e secundária mostraram uma redução significativa na taxa de mortalidade por novos eventos coronarianos, bem como na taxa de mortalidade de todas as causas.

■ FISIOPATOLOGIA DA HIPERLIPOPROTEINEMIA

METABOLISMO NORMAL DAS LIPOPROTEÍNAS

Estrutura

As lipoproteínas possuem regiões centrais hidrofóbicas contendo ésteres de colesterol e triglicerídeos, circundadas por colesterol não esterificado, fosfolipídeos e apoproteínas. Certas lipoproteínas contêm proteínas B de peso molecular muito elevado que ocorrem em duas formas: a **B-48**, que é formada no intestino e encontrada nos quilomícrons e seus remanescentes, e a **B-100**, que é sintetizada no fígado e encontrada nas **VLDLs**, **VLDLs remanescentes (IDLs)**, **LDLs** (formadas a partir das VLDLs) e **lipoproteínas Lp(a)**. As HDLs consistem em pelo menos 20 espécies moleculares distintas, todas contendo apolipoproteína A-I (apo A-I). Sabe-se que 53 outras proteínas estão distribuídas de modo variado entre as espécies de HDL.

ACRÔNIMOS

Apo	Apolipoproteína
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol (de *cholesteryl ester transfer protein*)
CK	Creatinocinase (de *creatine kinase*)
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-metilgluteril-coenzima A
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
LCAT	Lecitina:colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LPL	Lipoproteína lipase
PPAR	Receptor ativado pelo proliferador peroxissômico (de *peroxisome proliferator-activated receptor*)
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

Síntese e catabolismo

A. Quilomícrons

Os quilomícrons são formados no intestino e transportam **triglicerídeos** de origem nutricional, **colesterol não esterificado** e **ésteres de colesterol**. Eles percorrem o ducto torácico e dirigem-se para a corrente sanguínea.

Os triglicerídeos são removidos dos tecidos extra-hepáticos, por uma via compartilhada com as VLDLs, que envolve hidrólise pelo sistema da **lipoproteína lipase (LPL)**. O diâmetro das partículas diminui à medida que ocorre depleção dos triglicerídeos. Os lipídeos de superfície e as pequenas apoproteínas são transferidos para as HDLs. Os remanescentes de quilomícrons assim formados são captados nos hepatócitos por endocitose mediada por receptores.

B. Lipoproteínas de densidade muito baixa

As VLDLs são secretadas pelo fígado e exportam triglicerídeos para os tecidos periféricos (Figura 35-1). Os triglicerídeos das VLDLs são hidrolisados pela LPL, produzindo ácidos graxos livres para armazenamento no tecido adiposo e para oxidação em tecidos como o músculo cardíaco e o músculo esquelético. A depleção dos triglicerídeos produz remanescentes (IDLs), alguns dos quais sofrem endocitose diretamente no fígado. O restante é convertido em LDL pela redução adicional de triglicerídeos, em um processo mediado pela lipase hepática. Esse processo explica o fenômeno de "desvio β", que consiste em elevação das LDLs (β-lipoproteínas) no soro, à medida que a hipertrigliceridemia regride. Os níveis elevados de LDL também podem resultar da secreção aumentada de VLDL e do catabolismo diminuído da LDL.

C. Lipoproteínas de baixa densidade

As LDLs são catabolizadas principalmente nos hepatócitos e em outras células por endocitose mediada por receptores. Os ésteres de colesterol das LDLs são hidrolisados, produzindo colesterol livre para a síntese de membranas celulares. As células também obtêm o colesterol pela síntese por uma via que envolve a formação de ácido mevalônico pela HMG-CoA redutase. A produção dessa enzima e dos receptores de LDL é regulada, em nível de transcrição, pelo conteúdo de colesterol existente na célula. Normalmente, cerca de 70% das LDLs são removidos do plasma pelos hepatócitos. O fígado recebe uma quantidade ainda maior de colesterol via IDLs e quilomícrons. Diferentemente de outras células, os hepatócitos têm a capacidade de eliminar o colesterol ao secretá-lo na bile e ao convertê-lo em ácidos biliares.

D. Lipoproteína Lp(a)

A lipoproteína Lp(a) é formada a partir das LDLs e da proteína (a), ligadas por uma ponte de dissulfeto. A proteína (a) é altamente homóloga ao plasminogênio, porém não é ativada pelo ativador do plasminogênio tecidual. Ocorre em várias isoformas de diferentes pesos moleculares. Os níveis de Lp(a) variam de 0 a mais de 500 mg/dL e são determinados, principalmente, por fatores genéticos. A Lp(a) pode ser encontrada em placas ateroscleróticas, podendo também contribuir para a doença coronariana ao inibir a trombólise. Os níveis estão elevados em certos estados inflamatórios. O risco de doença coronariana está fortemente relacionado com o nível de Lp(a). Uma variante comum (I4399M) na região de codificação está associada a níveis elevados.

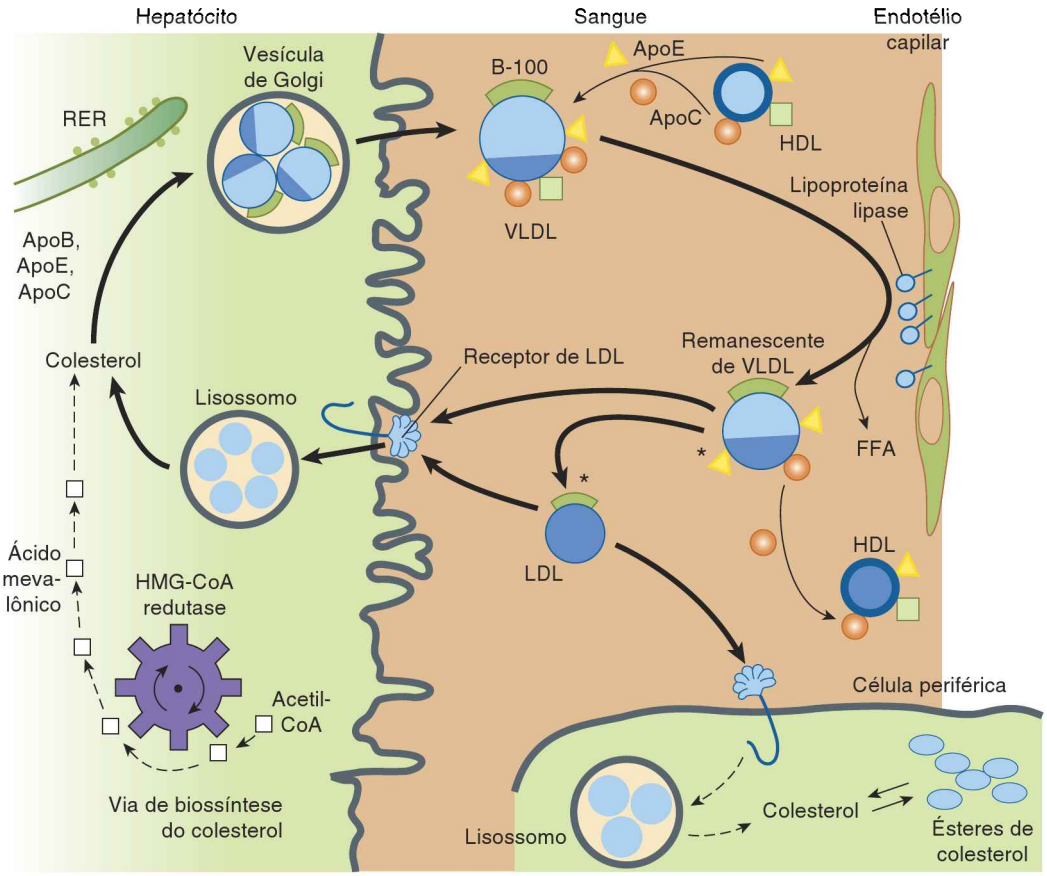


FIGURA 35-1 Metabolismo das lipoproteínas de origem hepática. As setas largas mostram as principais vias. As VLDLs nascentes são secretadas pelo aparelho de Golgi e adquirem lipoproteínas C adicionais e apo E das HDLs. As VLDLs são convertidas por remanescentes de VLDLs (IDLs) por lipólise via lipoproteína lipase nos vasos dos tecidos periféricos. No processo, as apolipoproteínas C e uma porção da apo E são devolvidas às HDLs. Parte dos remanescentes das VLDLs é convertida em LDL pela perda adicional de triglicerídeos e perda de apo E. Uma importante via de degradação das LDLs envolve sua endocitose por receptores de LDL existentes no fígado e nos tecidos periféricos, cujo ligante é a B-100. A cor escura indica ésteres de colesterol; a cor clara indica triglicerídeos; o asterisco refere-se a um ligante funcional dos receptores de LDL; os triângulos indicam apo E; e os círculos e quadrados indicam as apolipoproteínas C. AGL, ácido graxo livre; RER, retículo endoplasmático rugoso. (Modificada e redesenhada, com autorização, de Kane J, Malloy M: Disorders of lipoproteins. In Rosenberg RN et al. [editors]: *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. Butterworth-Heinemann, 1993.)

E. Lipoproteínas de alta densidade

As apoproteínas das HDLs são secretadas pelo fígado e pelo intestino. Grande parte do lipídeo provém das monocamadas superficiais de quilomícrons e VLDL durante a lipólise. A HDL também adquire colesterol a partir dos tecidos periféricos, protegendo a homeostasia do colesterol das células. O colesterol livre é transportado a partir da membrana celular por um transportador, ABCA1, por uma pequena partícula denominada pre-beta-1 HDL; a seguir, é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), resultando na formação de espécies maiores de HDL. O colesterol também é exportado dos macrófagos pelo transportador ABCG1 para grandes partículas de HDL. Os ésteres de colesterol são transferidos para VLDLs, IDLs, LDLs e remanescentes de quilomícrons com a ajuda da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). Grande parte dos ésteres de colesterol assim transferidos é fornecida finalmente ao fígado por endocitose das lipoproteínas aceptoras. As HDLs também podem liberar ésteres de colesterol diretamente para o fígado por um receptor de atracagem (receptor de depuração, SR-BI), que não produz endocitose das lipoproteínas. Os níveis de HDL-C estão inversamente relacionados com o risco em nível populacional. Entre os indivíduos, a capacidade de aceitar o colesterol exportado pode variar amplamente com níveis idênticos de HDL-C. A capacidade dos tecidos periféricos de exportar o colesterol pelo mecanismo transportador e a capacidade aceptora das HDLs estão emergindo como importantes determinantes da aterosclerose coronariana.

DISTÚRBIOS DAS LIPOPROTEÍNAS

Os distúrbios das lipoproteínas são detectados pela determinação dos lipídeos no soro após um jejum de 10 horas. O risco de doença cardíaca aumenta com as concentrações de lipoproteínas aterogênicas, está inversamente relacionado com os níveis de HDL e é modificado por outros fatores de risco (Tabela 35-1). Evidências de estudos clínicos sugerem que níveis de colesterol das LDLs de 60 mg/dL podem ser ideais para pacientes com doença coronariana. Em condições ideais, os níveis de triglicerídeos devem ser inferiores a 120 mg/dL. Embora o LDL-C continue sendo o principal alvo do tratamento, a redução dos níveis de VLDL e IDL também é importante. O cálculo do colesterol não HDL fornece uma maneira de avaliar os níveis de todas as lipoproteínas na cascata das VLDLs para as LDLs. A diferenciação dos distúrbios exige a

TABELA 35-1 Programa nacional de educação sobre o colesterol: diretrizes para o tratamento de adultos (2001)

	Desejável	Limítrofe a elevado[1]	Elevado
Colesterol total	< 200 (5,2)[2]	200-239 (5,2-6,2)[2]	> 240 (6,2)[2]
LDL-Colesterol	< 130 (3,4)[3]	130-159 (3,4-4,1)	> 160 (4,1)
HDL-Colesterol			> 60 (1,55)
Homens	> 40 (1,04)		
Mulheres	> 50 (1,30)		
Triglicerídeos	< 120 (1,4)	120-199 (1,4-2,3)	> 200 (2,3)

[1] Considerar como elevado na presença de doença coronariana ou com mais de dois fatores de risco.

[2] mg/dL (mmol/L).

[3] O nível ideal é de < 100 (2,6); na presença de doença aterosclerótica, a meta é 60 a 70 mg/dL.

identificação das lipoproteínas envolvidas (Tabela 35-2). O diagnóstico de um distúrbio primário costuma exigir a obtenção de dados clínicos e genéticos adicionais, bem como a exclusão das hiperlipidemias secundárias (Tabela 35-3).

Os fenótipos de distribuição anormal das lipoproteínas são descritos nesta seção. Os fármacos mencionados para uso nessas condições são descritos na seção seguinte sobre farmacologia básica e clínica.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMÁRIAS

A hipertrigliceridemia está associada a um risco aumentado de doença coronariana. Foi constatada a presença de VLDL e IDL nas placas ateroscleróticas. Esses pacientes tendem a apresentar VLDLs ricas em colesterol de pequeno diâmetro e pequenas LDLs densas. Os pacientes com hipertrigliceridemia portadores de doença coronariana ou equivalentes de risco devem ser tratados de modo agressivo. Os pacientes cujos níveis de triglicerídeos são superiores a 700 mg/dL devem ser tratados para a prevenção da pancreatite aguda, visto que ocorre saturação do mecanismo de depuração de LDL aproximadamente nesse nível.

A hipertrigliceridemia é um componente essencial da síndrome metabólica, que também inclui baixos níveis de LPL, resistência à insulina, hipertensão e obesidade abdominal. Com frequência, verifica-se também a presença de hiperuricemia. A resistência à insulina parece ser central nesse processo. O tratamento desses pacientes costuma exigir, além de um fibrato ou niacina, o uso de metformina ou de um agonista do receptor gama ativado pelo proliferador peroxissômico (PPAR-γ), ou

TABELA 35-2 As hiperlipoproteinemias primárias e seu tratamento

Distúrbio	Manifestações	Dieta + fármaco isolado[1]	Associação de fármacos
Quilomicronemia primária (deficiência familiar de lipoproteína lipase ou de cofator; outros)	Aumento de quilomícrons, VLDLs	Tratamento nutricional (ácidos graxos ômega 3, niacina ou fibrato)	Niacina mais fibrato
Hipertrigliceridemia familiar Grave	Aumento de VLDLs, quilomícrons	Ácidos graxos ômega 3, niacina ou fibrato	Niacina mais fibrato
Moderada	Aumento de VLDLs; pode haver aumento de quilomícrons	Ácidos graxos ômega 3, niacina ou fibrato	Niacina mais fibrato
Hiperlipoproteinemia combinada familiar	Aumento predominante de VLDLs	Ácidos graxos ômega 3, niacina, fibrato ou inibidor da redutase	Dois ou três dos fármacos individuais
	Aumento predominante de LDLs	Niacina, inibidor da redutase ou ezetimiba	Dois ou três dos fármacos individuais
	Aumento de VLDLs, LDLs	Ácidos graxos ômega 3, niacina ou inibidor da redutase	Niacina ou fibrato mais inibidor da redutase[2]
Disbetalipoproteinemia familiar	Aumento dos remanescentes de VLDLs, remanescentes de quilomícrons	Ácidos graxos ômega 3, fibrato ou niacina	Fibrato mais niacina ou inibidor da redutase
Hipercolesterolemia familiar			
Heterozigota	Aumento de LDL	Inibidor da redutase, resina, niacina ou ezetimiba	Dois ou três dos fármacos individuais
Homozigota	Aumento de LDL	Niacina, atorvastatina, rosuvastatina ou ezetimiba	Niacina mais inibidor da redutase mais ezetimiba
Defeito familiar do ligante da apo B	Aumento de LDL	Niacina, inibidor da redutase ou ezetimiba	Niacina mais inibidor da redutase ou ezetimiba
Hiperlipoproteinemia Lp(a)	Aumento de Lp(a)	Niacina	

[1] Monoterapia com suplemento nutricional de ômega 3 de origem marinha deve ser avaliada antes do uso de associação de fármacos.

[2] Selecionar um inibidor da redutase farmacologicamente compatível (ver texto).

TABELA 35-3 Causas secundárias de hiperlipoproteinemia

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia
Diabetes melito	Hipotireoidismo
Consumo de álcool	Nefrose no estágio inicial
Nefrose grave	Lipemia em fase de resolução
Estrogênios	Distúrbios por complexos de imunoglobulina-lipoproteína
Uremia	Anorexia nervosa
Excesso de corticosteroides	Colestase
Mixedema	Hipopituitarismo
Doença de armazenamento do glicogênio	Excesso de corticosteroides
Hipopituitarismo	
Acromegalia	
Distúrbios por complexos de imunoglobulina-lipoproteína	
Lipodistrofia	
Inibidores da protease	

de ambos (ver Capítulo 41). Neste último caso, a pioglitazona é o fármaco de escolha, visto que reduz os triglicerídeos e não aumenta os níveis de LDL. A gravidade da hipertrigliceridemia de qualquer etiologia é aumentada na presença de síndrome metabólica ou diabetes tipo 2.

Quilomicronemia primária

Indivíduos normais que permanecem em jejum por 10 horas não apresentam quilomícrons no soro. O caráter recessivo da deficiência de LPL ou de seu cofator, a apo C-II, costuma estar associado à presença de lipemia pronunciada (níveis de triglicerídeos de 2.000 a 3.000 mg/dL quando o paciente consome uma dieta norte-americana típica). Esses distúrbios podem não ser diagnosticados até que ocorra uma crise de pancreatite aguda. Os pacientes podem apresentar xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo e células espumosas repletas de lipídeos na medula óssea, no fígado e no baço. A lipemia é agravada pelos estrogênios, visto que esses hormônios estimulam a produção de VLDL, e a gravidez pode provocar elevações pronunciadas dos triglicerídeos, a despeito de um controle nutricional estrito. Embora esses pacientes apresentem quilomicronemia predominante, também podem ter elevações moderadas das VLDLs, exibindo um padrão denominado lipemia mista (quilomicronemia e níveis elevados de VLDL em jejum). O diagnóstico de deficiência de LPL é estabelecido pela determinação da atividade lipolítica após injeção intravenosa de heparina. Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo ao demonstrar uma redução pronunciada dos níveis de triglicerídeos dentro de poucos dias após redução da ingestão de gordura para menos de 15 g. A restrição acentuada da gordura nutricional total constitui a base do tratamento efetivo a longo prazo. A niacina, um fibrato, ou os ácidos graxos ômega 3 de origem marinha podem ser úteis na presença de níveis elevados de VLDL. Variantes genéticas em outros locais que participam da lipólise intravascular, incluindo LMF1, apo A-V, GPI-HDL BP1 e apo C-III, podem ter grandes efeitos nos níveis de triglicerídeos.

Hipertrigliceridemia familiar

A. Grave (geralmente lipemia mista)

A lipemia mista costuma resultar da remoção diminuída das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Os fatores que aumentam a produção de VLDL agravam a lipemia, visto que as VLDLs e os quilomícrons constituem substratos que competem pela LPL. As lipemias mistas primárias provavelmente reflitam uma variedade de determinantes genéticos. A maioria dos pacientes apresenta obesidade centrípeta com resistência à insulina. Outros fatores que aumentam a secreção das VLDLs também agravam a lipemia. Verifica-se a presença variável de xantomas eruptivos, lipemia retiniana, dor epigástrica e pancreatite, dependendo da gravidade da lipemia. O tratamento é principalmente dietético, com restrição da gordura total, abstinência de álcool e estrogênios exógenos, redução do peso corporal, exercício e suplementação com ácidos graxos ômega 3 marinhos. A maioria dos pacientes também necessita de tratamento com fibrato ou niacina.

B. Moderada

Os aumentos primários nos níveis de VLDL também refletem uma predisposição genética e são agravados por fatores que aumentam a taxa de secreção de VLDL pelo fígado, isto é, obesidade, álcool, diabetes e estrogênios. O tratamento consiste em considerar essas questões e usar fibratos e niacina, quando necessário. Os ácidos graxos ômega 3 de origem marinha constituem um adjuvante valioso.

Hiperlipoproteinemia combinada familiar

Nesse distúrbio comum associado à incidência aumentada de doença coronariana, os indivíduos podem apresentar níveis elevados de VLDL, LDL ou ambas, podendo haver mudança do padrão com o passar do tempo. A hiperlipoproteinemia combinada familiar envolve um aumento de aproximadamente duas vezes na secreção de VLDL e parece ser transmitida como caráter semidominante. Os triglicerídeos podem ser aumentados pelos fatores citados anteriormente. Em geral, as elevações dos níveis de colesterol e de triglicerídeos são moderadas e não há xantomas. A dieta como única medida não normaliza os níveis de lipídeo. O uso de um inibidor da redutase, isoladamente ou em associação com niacina ou fenofibrato, costuma ser necessário para o tratamento desses pacientes. Quando o fenofibrato é associado a um inibidor da redutase, recomenda-se o uso de pravastatina ou rosuvastatina, visto que esses fármacos não são metabolizados pela CYP3A4.

Disbetalipoproteinemia familiar

Nesse distúrbio, ocorre acúmulo de remanescentes de quilomícrons e VLDL, e os níveis de LDL estão diminuídos. Como os remanescentes são ricos em ésteres de colesterol, o nível de colesterol pode estar tão elevado quanto o dos triglicerídeos. O diagnóstico é confirmado pela ausência dos alelos ε3 e ε4 da apo E, o genótipo ε2/ε2. Com frequência, há desenvolvimento de xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos, ou xantomas planares característicos dos sulcos palmares. Os pacientes tendem a ser obesos, e alguns apresentam comprometimento da tolerância à glicose. Esses fatores, bem como o hipotireoidismo, podem agravar a lipemia. Verifica-se a ocorrência de aterosclerose coronariana e periférica com frequência aumentada. A perda de peso, com consumo diminuído de gordura, colesterol e álcool, pode ser suficiente. Todavia, costuma ser necessária a administração

de um fibrato ou niacina para controlar o distúrbio. Esses agentes podem ser administrados juntos nos casos mais resistentes, ou pode acrescentar-se um inibidor da redutase.

A apo E também é secretada pela glia no sistema nervoso central e desempenha um papel no transporte de esteróis. O alelo ε4 está associado de modo dependente da dose à doença de Alzheimer de início precoce (ver Capítulo 60).

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMÁRIAS

Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar é transmitida como caráter autossômico dominante. Apesar da tendência de os níveis de LDL aumentar durante a infância, o diagnóstico frequentemente pode ser estabelecido com base no achado de níveis elevados de colesterol no sangue do cordão umbilical. Na maioria dos heterozigotos, os níveis de colesterol variam de 260 a 500 mg/dL. Em geral, os triglicerídeos estão normais; com frequência, ocorrem xantomas tendíneos, podendo surgir arco corneano e xantelasma na terceira década de vida. A doença coronariana tende a ocorrer prematuramente. Na hipercolesterolemia familiar homozigota, que pode levar ao desenvolvimento de doença coronariana na infância, os níveis de colesterol costumam ultrapassar 1.000 mg/dL, e verifica-se a ocorrência precoce de xantomas tuberosos e tendíneos. Esses pacientes também podem desenvolver xantomas elevados semelhantes a placas na valva aórtica, nos espaços interdigitais, nas nádegas e nos membros.

Ocorrem defeitos dos receptores de LDL subjacentes à hipercolesterolemia familiar. Alguns indivíduos apresentam heterozigosidade combinada para alelos, produzindo receptores não funcionais e cineticamente anormais. Nos pacientes heterozigotos, os níveis de LDL podem ser normalizados com esquemas de associação de fármacos (Figura 35-2). Os homozigotos e os indivíduos com heterozigosidade combinada cujos receptores ainda conservem uma função mínima podem responder parcialmente à niacina, à ezetimiba ou a inibidores da redutase.

Defeito familiar do ligante da apolipoproteína B-100

Os defeitos no domínio da apo B-100 que se liga ao receptor de LDL comprometem a endocitose das LDLs, resultando em hipercolesterolemia de gravidade moderada. Podem ocorrer xantomas tendíneos. Esses distúrbios são tão prevalentes quanto a hipercolesterolemia familiar. A resposta a inibidores da redutase mostra-se variável. A suprarregulação dos receptores de LDL no fígado aumenta a endocitose dos precursores de LDL, mas não a captação de partículas de LDL com deficiência de ligantes. Com frequência, a niacina tem efeitos benéficos ao reduzir a produção de VLDL.

Hiperlipoproteinemia combinada familiar

Conforme descrito anteriormente, alguns indivíduos com hiperlipoproteinemia combinada familiar exibem apenas uma elevação dos níveis de LDL. O nível sérico de colesterol costuma ser inferior a 350 mg/dL. Indica-se o tratamento dietético e farmacológico, em geral com um inibidor da redutase. Pode ser necessário acrescentar niacina ou ezetimiba para normalizar os níveis de LDL.

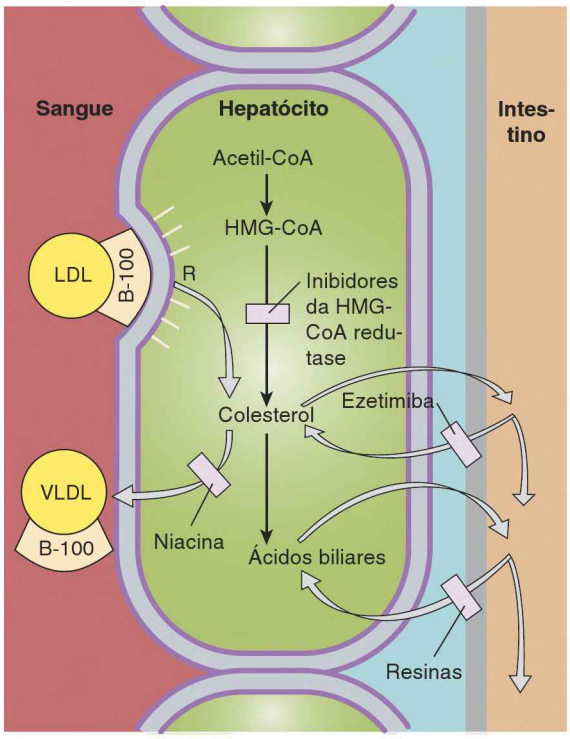


FIGURA 35-2 Locais de ação dos inibidores da HMG-CoA redutase, da niacina, da ezetimiba e das resinas utilizados no tratamento das hiperlipidemias. Os receptores de LDL são aumentados pelo tratamento com resinas e inibidores da HMG-CoA redutase. VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; R, receptor de LDL.

Hiperlipoproteinemia Lp(a)

Esse distúrbio familiar, que está associado a um aumento da aterogênese, é determinado principalmente por alelos que impõem a produção limitada do componente de proteína (a). A Lp(a) pode estar secundariamente elevada em pacientes com necrose grave ou outros estados inflamatórios. A niacina diminui os níveis de Lp(a) em muitos pacientes.

Outros distúrbios

A deficiência de colesterol 7α-hidroxilase pode aumentar os níveis de LDL no estado heterozigoto. Os indivíduos homozigotos também podem apresentar níveis elevados de triglicerídeos, resistência aos inibidores da redutase e risco aumentado de cálculos biliares e doença coronariana. A hipercolesterolemia autossômica recessiva é causada por mutações em uma proteína que normalmente participa no processo de endocitose das LDLs. Algumas mutações do gene *PCSK9* também provocam elevações isoladas das LDLs. A niacina, a ezetimiba e os inibidores da redutase podem ter utilidade variável nesses distúrbios.

Deficiência de lipoproteína de alta densidade

Certos distúrbios genéticos raros, incluindo a doença de Tangier e a deficiência de LCAT, estão associados a níveis extremamente baixos de HDL. A hipoalfalipoproteinemia familiar é um distúrbio mais comum, com níveis de HDL-colesterol geralmente inferiores a 35 mg/dL nos homens e 45 mg/dL nas mulheres. Esses pacientes tendem a apresentar aterosclerose

prematura, e os baixos níveis de HDL podem constituir o único fator de risco identificado. O tratamento deve incluir uma atenção especial para evitar ou tratar outros fatores de risco. A niacina aumenta os níveis de HDL em muitos pacientes. Os inibidores da redutase e os derivados do ácido fíbrico exercem efeitos menos acentuados.

Na presença de hipertrigliceridemia, o nível de HDL-colesterol está baixo, devido à troca de ésteres de colesterol das HDLs em lipoproteínas ricas em triglicerídeos. O tratamento da hipertrigliceridemia pode aumentar ou normalizar os níveis de HDL.

HIPERLIPOPROTEINEMIA SECUNDÁRIA

Antes que se possa estabelecer o diagnóstico de distúrbios primários, é preciso considerar as causas secundárias do fenótipo. As condições mais comuns estão resumidas na Tabela 35-3. Em geral, a anormalidade das lipoproteínas regride quando o distúrbio subjacente pode ser tratado com sucesso.

■ TRATAMENTO DIETÉTICO DA HIPERLIPOPROTEINEMIA

As medidas dietéticas são as primeiras a serem instituídas – a não ser que o paciente tenha doença coronariana ou vascular periférica evidente – e possa obviar a falta de fármacos. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar ou hiperlipidemia combinada familiar sempre necessitam de terapia farmacológica. O colesterol e as gorduras saturadas e *trans* constituem os principais fatores que aumentam os níveis de LDL, enquanto a gordura total, o consumo de álcool e as calorias em excesso aumentam os triglicerídeos.

A sacarose e a frutose produzem elevação dos níveis de VLDL. O álcool pode causar hipertrigliceridemia significativa ao aumentar a secreção hepática de VLDL. A síntese e a secreção de VLDL são aumentadas pelo excesso de calorias. Durante a perda de peso, os níveis de LDL e VLDL podem diminuir muito, ficando abaixo daqueles que podem ser mantidos durante o equilíbrio calórico neutro. A conclusão de que a dieta é suficiente para o tratamento só é possível após a estabilização do peso corporal durante pelo menos um mês.

As recomendações gerais consistem em limitar as calorias totais provenientes das gorduras a 20 a 25% do consumo diário, as gorduras saturadas a menos de 8%, e o colesterol a menos de 200 mg/dia. Com esse esquema, são obtidas reduções dos níveis séricos de colesterol na faixa de 10 a 20%. Recomenda-se o uso de carboidratos complexos e fibras, com predomínio das gorduras *cis*-monoinsaturadas. A redução do peso corporal, a restrição calórica e a abstinência de álcool são particularmente importantes em pacientes com níveis elevados de VLDL e IDL.

O efeito das gorduras dietéticas na trigliceridemia depende do processamento das ligações duplas dos ácidos graxos. Os ácidos graxos encontrados nos óleos de peixe, mas não aqueles de fontes vegetais, ativam o receptor α ativado pelo proliferador peroxissômico (PPAR-α) e podem induzir uma redução acentuada dos triglicerídeos em alguns pacientes. Além disso, possuem atividades anti-inflamatórias e antiarrítmicas. Os ácidos graxos ômega 3 estão disponíveis como produtos de venda livre, como triglicerídeos de origem marinha ou como medicamento exigindo prescrição médica, que contém etil ésteres de ácidos graxos ômega 3. A dose recomendada do medicamento é de 4 g/dia. É necessário determinar o conteúdo de ácido docosa-hexaenoico e de ácido eicosapentaenoico nas preparações de venda livre. Quantidades apropriadas devem ser ingeridas para o fornecimento de até 3 a 4 g desses ácidos graxos por dia. É importante selecionar preparações sem mercúrio ou outros contaminantes. Os ácidos graxos ômega 6 presentes nos óleos vegetais podem causar aumento dos triglicerídeos.

Os pacientes com quilomicronemia primária e alguns indivíduos com lipemia mista precisam consumir uma dieta com rigorosa restrição de gordura total (10 a 20 g/dia, dos quais 5 g devem consistir de óleos vegetais ricos em ácidos graxos essenciais), e devem-se administrar vitaminas lipossolúveis.

A homocisteína que desencadeia alterações pró-aterogênicas no endotélio pode ser reduzida em muitos pacientes pela restrição da ingestão total de proteínas para a quantidade necessária para a reposição de aminoácidos. A suplementação com ácido fólico mais outras vitaminas B está indicada na homocisteinemia grave.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA DOS FÁRMACOS USADOS NA HIPERLIPIDEMIA

A decisão quanto ao uso de terapia farmacológica para a hiperlipidemia baseia-se no defeito metabólico específico e no seu potencial de causar aterosclerose ou pancreatite. A Tabela 35-2 fornece esquemas sugeridos para os principais distúrbios das lipoproteínas. A dieta deve ser mantida para a obtenção de todo o potencial do esquema farmacológico. Esses fármacos devem ser evitados em mulheres grávidas e durante o aleitamento, bem como naquelas passíveis de engravidar. Todos os fármacos que alteram as concentrações plasmáticas de lipoproteínas podem exigir um ajuste das doses dos anticoagulantes varfarina e indandiona. As crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigota podem ser tratadas com uma resina ou um inibidor da redutase, em geral depois dos 7 ou 8 anos, quando a mielinização do sistema nervoso central está praticamente concluída. A decisão de tratar uma criança deve basear-se nos níveis de LDL, em outros fatores de risco, na história familiar e na idade da criança. Os fármacos raramente estão indicados antes dos 16 anos na ausência de múltiplos fatores de risco ou dislipidemias genéticas compostas.

INIBIDORES COMPETITIVOS DA HMG-COA REDUTASE (INIBIDORES DA REDUTASE; "ESTATINAS")

Esses compostos são análogos estruturais da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, Figura 35-3). A **lovastatina**, a **atorvastatina**, a **fluvastatina**, a **pravastatina**, a **sinvastatina**, a **rosuvastatina** e a **pitavastatina** pertencem a essa classe. Esses fármacos são mais efetivos na redução dos níveis de LDL. Outros efeitos observados incluem diminuição do estresse oxidativo e da inflamação vascular, com aumento da estabilidade das

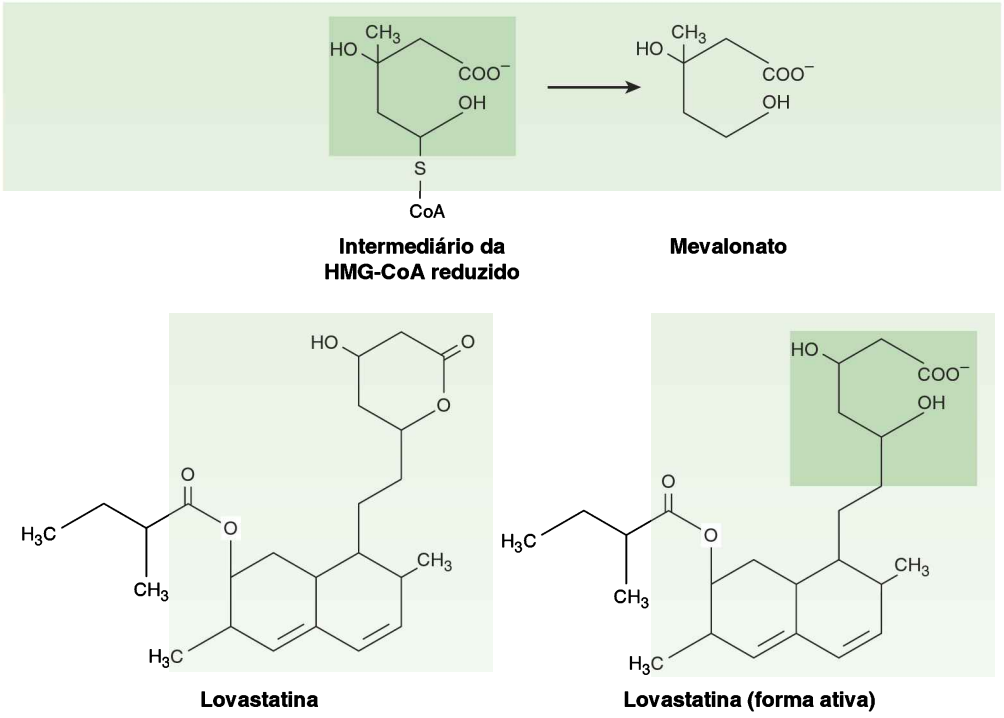


FIGURA 35-3 Inibição da HMG-CoA redutase. **Parte superior**: Intermediário da HMG-CoA, que é o precursor imediato do mevalonato, um composto essencial na síntese de colesterol. **Parte inferior**: Estrutura da lovastatina e sua forma ativa, mostrando semelhança com o intermediário da HMG-CoA normal (áreas sombreadas).

lesões ateroscleróticas. Tornou-se padrão iniciar a terapia com a redutase imediatamente após a ocorrência de síndromes coronarianas agudas, independentemente dos níveis de lipídeos.

Química e farmacocinética

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos da lactona inativos, que são hidrolisados no trato gastrintestinal aos derivados β-hidroxila ativos, enquanto a pravastatina possui um anel de lactona aberto e ativo. A atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina são congêneres que contêm flúor e são ativas quando administradas. A absorção das doses ingeridas dos inibidores da redutase varia de 40 a 75%, à exceção da fluvastatina, cuja absorção é quase completa. Todos esses fármacos sofrem elevada extração de primeira passagem pelo fígado. A maior parte da dose absorvida é excretada na bile; 5 a 20% são excretados na urina. A meia-vida plasmática desses fármacos varia de 1 a 3 horas, à exceção da atorvastatina (14 horas), da pitavastatina (12 horas) e da rosuvastatina (19 horas).

Mecanismo de ação

A HMG-CoA redutase medeia a primeira etapa comprometida da biossíntese de esteróis. As formas ativas dos inibidores da redutase consistem em análogos estruturais do intermediário da HMG-CoA (Figura 35-3), que é formado pela HMG-CoA redutase na síntese de mevalonato. Esses análogos causam inibição parcial da enzima e, portanto, podem comprometer a síntese de isoprenoides, como a ubiquinona e o dolicol, bem como a prenilação das proteínas. Não se sabe se esse processo tem algum significado biológico. Todavia, os inibidores da redutase induzem claramente um aumento dos receptores de LDL de alta afinidade. Esse efeito aumenta tanto o catabolismo fracional das LDLs quanto a extração hepática dos precursores das LDLs (remanescentes de VLDL) do sangue, reduzindo assim os níveis de LDL (Figura 35-2). Devido à acentuada excreção hepática de primeira passagem, o efeito principal é observado no fígado. A atividade preferencial de alguns congêneres no fígado parece ser atribuível a diferenças de captação específicas dos tecidos. Ocorre também uma redução modesta dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e pequena elevação das HDLs.

Estudos clínicos envolvendo muitas das estatinas demonstraram uma redução significativa de novos eventos coronarianos e acidente vascular encefálico aterotrombótico. Outros mecanismos, além da redução dos níveis de lipoproteína, parecem estar envolvidos. A disponibilidade de grupos isoprenil da via da HMG-CoA para a prenilação de proteínas é reduzida pelas estatinas, com consequente redução da prenilação das proteínas Rho e Rab. A proteína Rho prenilada ativa a Rho cinase, que medeia diversos mecanismos na biologia vascular. A observação de que a redução de novos eventos coronarianos ocorre mais rapidamente do que as alterações na morfologia das placas arteriais sugere que esses efeitos pleiotrópicos podem ser importantes. De forma semelhante, a prenilação diminuída da proteína Rab reduz o acúmulo de proteína Aβ nos neurônios, possivelmente reduzindo as manifestações da doença de Alzheimer.

Usos terapêuticos e dosagem

Os inibidores da redutase mostram-se úteis isoladamente ou com resina, niacina ou ezetimiba na redução dos níveis de LDL. Esses agentes não devem ser administrados a mulheres com hiperlipidemia que estejam grávidas, em fase de lactação ou sejam passíveis de engravidar. O uso em crianças restringe-se

aos casos selecionados de pacientes com hipercolesterolemia familiar ou hiperlipidemia combinada familiar.

Como a síntese de colesterol ocorre predominantemente à noite, os inibidores da redutase – à exceção da atorvastatina e da rosuvastatina – devem ser administrados à noite, se for utilizada uma dose única ao dia. Em geral, a absorção (à exceção da pravastatina) aumenta com a ingestão de alimentos. As doses diárias de lovastatina variam de 10 a 80 mg. A pravastatina é quase tão potente quanto a lovastatina em uma base de massa, com uma dose diária máxima recomendada de 80 mg. A sinvastatina é duas vezes mais potente, sendo administrada em doses de 5 a 80 mg ao dia. Devido ao risco aumentado de miopatia com a dose de 80 mg/dia, a FDA publicou, em junho de 2011, rotulagem para dosagem escalonada de sinvastatina. A fluvastatina parece ter cerca da metade da potência da lovastatina em uma base de massa, sendo administrada em doses de 10 a 80 mg ao dia. A atorvastatina é administrada em doses de 10 a 80 mg/dia, e a rosuvastatina, que é o agente mais eficaz no tratamento da hipercolesterolemia grave, em doses de 5 a 40 mg/dia. As curvas de dose-resposta da pravastatina e, em particular, da fluvastatina tendem a nivelar-se na parte superior da faixa posológica em pacientes com hipercolesterolemia moderada a grave. As curvas de outras estatinas são um pouco mais lineares.

Toxicidade

Em alguns pacientes, ocorrem elevações na atividade da aminotransferase sérica (até três vezes o normal). Esse aumento costuma ser intermitente e, em geral, não está associado a outras evidências de hepatotoxicidade. A terapia pode ser mantida nesses pacientes na ausência de sintomas se os níveis de aminotransferase forem monitorados e estáveis. Em alguns pacientes, que podem apresentar doença hepática subjacente ou história de uso abusivo de álcool, os níveis podem ultrapassar três vezes os valores de referência. Esse achado está associado a uma hepatotoxicidade mais grave. Esses pacientes podem apresentar mal-estar, anorexia e reduções abruptas dos níveis de LDL. A medicação deve ser imediatamente suspensa nesses pacientes, bem como nos pacientes assintomáticos cuja atividade de aminotransferase permanece persistentemente elevada acima de três vezes o limite superior da normalidade. Esses fármacos devem ser usados com cautela e em dose reduzida em pacientes com doença hepática parenquimatosa, asiáticos e idosos. A presença de doença hepática grave pode impedir o seu uso. Em geral, a atividade da aminotransferase deve ser medida em condições basais em 1 a 2 meses e, em seguida, a cada 6 a 12 meses (quando estável). A monitoração das enzimas hepáticas deve ser mais frequente se o paciente estiver em uso de outros fármacos que apresentam interações potenciais com as estatinas. Os níveis plasmáticos de glicose em jejum tendem a aumentar em 5 a 7 mg/dL com o tratamento com estatinas.

São observados aumentos discretos da atividade da creatinocinase (CK) no plasma de alguns pacientes em uso de inibidores da redutase, frequentemente em associação a uma atividade física intensa. Raramente, os pacientes podem exibir elevações pronunciadas na atividade da CK, com frequência acompanhadas de desconforto generalizado ou fraqueza nos músculos esqueléticos. Se o fármaco não for interrompido, pode ocorrer mioglobinúria, levando à lesão renal. Pode ocorrer miopatia com a monoterapia, porém verifica-se uma incidência aumentada em pacientes também em uso de outros fármacos. A variação genética no transportador de ânions (OATP1B1) está associada à miopatia e à rabdomiólise graves induzidas pelas estatinas.

O catabolismo da lovastatina, da sinvastatina e da atorvastatina ocorre principalmente pela CYP3A4, enquanto o da fluvastatina e da rosuvastatina, e em menor grau da pitavastatina, é mediado pela CYP2C9. A pravastatina é catabolizada por outras vias, incluindo sulfatação. Os inibidores da redutase dependentes de 3A4 tendem a acumular-se no plasma na presença de fármacos que inibem o citocromo 3A4 ou que competem com ele. Esses fármacos incluem antibióticos macrolídeos, ciclosporina, cetoconazol e seus congêneres, alguns inibidores da protease do HIV, tacrolimo, nefazodona, fibratos, paroxetina, venlafaxina e outros (ver Capítulo 4). O uso concomitante de inibidores da redutase com amiodarona e verapamil também resulta em risco aumentado de miopatia.

Em contrapartida, certos fármacos, como a fenitoína, a griseofulvina, os barbitúricos, a rifampicina e as tiazolidinedionas, aumentam a expressão da CYP3A4 e podem reduzir as concentrações plasmáticas dos inibidores da redutase dependentes de 3A4. Os inibidores da CYP2C9, como o cetoconazol e seus congêneres, o metronidazol, a sulfimpirazona, a amiodarona e a cimetidina, podem aumentar os níveis plasmáticos de fluvastatina e de rosuvastatina. A pravastatina e a rosuvastatina parecem as estatinas de escolha para uso com verapamil, o grupo de agentes antifúngicos cetoconazol, macrolídeos e ciclosporina. As doses devem ser mantidas baixas, e o paciente deve ser monitorado com frequência. Os níveis plasmáticos de lovastatina, sinvastatina e atorvastatina podem estar elevados em pacientes que ingerem mais de 1 L de suco de pomelo (*grapefruit* ou toranja) por dia. Todas as estatinas sofrem glicosilação, criando assim uma interação com a genfibrozila.

Deve-se medir a atividade da CK em pacientes em uso de combinações de fármacos com interação potencial. Em todos os pacientes, os níveis de CK devem ser mantidos em condições basais. Se houver dor, hipersensibilidade ou fraqueza musculares, deve-se determinar a CK imediatamente, e o fármaco deve ser interrompido se for constatada uma elevação significativa da atividade enzimática acima dos valores basais. Em geral, a miopatia regride prontamente com a interrupção da terapia. Se a associação não estiver bem definida, o paciente pode receber novamente o fármaco sob estreita vigilância. Pode ocorrer miopatia na ausência de elevação da CK. Raramente, foram relatadas síndromes de hipersensibilidade, incluindo um distúrbio semelhante ao lúpus e neuropatia periférica.

Os inibidores da redutase devem ser temporariamente interrompidos em caso de doença grave, traumatismo ou cirurgia de grande porte.

NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)

A niacina (mas não a niacinamida) diminui os níveis de VLDL e LDL, bem como de Lp(a), na maioria dos pacientes. Com frequência, aumenta significativamente os níveis de HDL.

Química e farmacocinética

A niacina (vitamina B_3) é convertida no organismo em amida, que é incorporada ao niacinamida adenina dinucleotídeo (NAD). É excretada na urina em sua forma inalterada, bem como na forma de vários metabólitos.

Mecanismo de ação

A niacina inibe a secreção de VLDL, o que, por sua vez, diminui a produção de LDL (Figura 35-2). A depuração aumentada das VLDLs pela LPL contribui para a redução dos triglicerídeos. A niacina não exerce qualquer efeito na produção de ácidos biliares. A excreção de esteróis neutros nas fezes aumenta muito quando o colesterol é mobilizado dos reservatórios teciduais, e um novo estado de equilíbrio dinâmico é alcançado. O catabolismo das HDLs diminui. Os níveis de fibrinogênio estão reduzidos, e os níveis do ativador do plasminogênio tecidual parecem aumentar. A niacina inibe a lipase intracelular do tecido adiposo por meio de sinalização mediada por receptores, possivelmente reduzindo a produção de VLDL ao diminuir o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado. Entretanto, não foi estabelecida uma inibição sustentada das lipólises.

Usos terapêuticos e dosagem

Quando associada a uma resina ou a um inibidor da redudase, a niacina normaliza os níveis de LDL na maioria dos pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota e outras formas de hipercolesterolemia. Essas associações também são indicadas para alguns casos de nefrose. Na lipemia mista grave que não responde por completo à dieta, a niacina frequentemente produz uma redução acentuada dos triglicerídeos, um efeito potencializado pelos ácidos graxos ômega 3 de origem marinha. A niacina mostra-se útil em pacientes com hiperlipidemia combinada, bem como naqueles com disbetalipoproteinemia. Trata-se claramente do agente mais efetivo para aumentar os níveis de HDL e o único agente capaz de reduzir a Lp(a).

Para o tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigota, a maioria dos pacientes necessita de 2 a 6 g de niacina ao dia, e não se deve ultrapassar essa dose. Para outros tipos de hipercolesterolemia e para a hipertrigliceridemia, com frequência a administração diária de 1,5 a 3,5 g é suficiente. A niacina cristalina deve ser administrada em doses fracionadas nas refeições, começando com 100 mg, duas ou três vezes ao dia, e aumentando de modo gradual.

Toxicidade

A maioria dos indivíduos apresenta vasodilatação cutânea inócua e sensação de calor após cada dose, quando se inicia a niacina, ou quando se aumenta a dose. A administração de 81 a 325 mg de ácido acetilsalicílico meia hora antes atenua esse efeito mediado pelas prostaglandinas. O ibuprofeno, administrado uma vez ao dia, também diminui o rubor. Em geral, ocorre taquifilaxia ao rubor dentro de poucos dias, com doses acima de 1,5 a 3 g ao dia. Os pacientes devem ser alertados quanto ao aparecimento de rubor e devem compreender que se trata de um efeito colateral inócuo. Foi relatada a ocorrência de prurido, exantemas, ressecamento da pele ou das mucosas e acantose *nigricans*. O aparecimento de acantose *nigricans* contraindica o uso de niacina, em virtude de sua associação à resistência à insulina. Alguns pacientes apresentam náuseas e desconforto abdominal. Muitos conseguem continuar o fármaco em doses reduzidas, com o uso de inibidores da secreção de ácido gástrico ou de antiácido que não contenha alumínio. Deve-se evitar o uso de niacina na maioria dos pacientes com doença péptica grave.

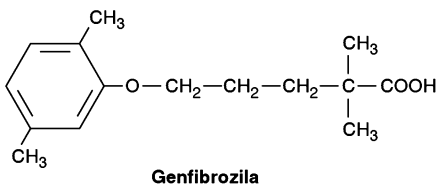
Podem ocorrer elevações reversíveis de até duas vezes o normal nos níveis de aminotransferases, que geralmente não estão associadas a hepatotoxicidade; entretanto, deve-se monitorar a função hepática em condições basais e a intervalos apropriados. Raramente, pode ocorrer hepatotoxicidade verdadeira, e, nesses casos, o fármaco deve ser interrompido. Foi relatada a associação entre disfunção hepática grave e o uso de preparações de venda livre de niacina de liberação sustentada. Esse efeito não foi observado até o momento com uma preparação de liberação prolongada, administrada ao deitar, em doses de 2 g ou menos. A tolerância aos carboidratos pode estar moderadamente comprometida, em especial em pacientes obesos, porém esse distúrbio costuma ser reversível, exceto em alguns pacientes com diabetes latente. A niacina pode ser administrada a diabéticos em uso de insulina, e a alguns que recebem agentes orais. A niacina pode aumentar a resistência à insulina em alguns pacientes. Esse problema frequentemente pode ser solucionado com o aumento da dose de insulina ou dos agentes orais. Ocorre hiperuricemia em alguns pacientes, precipitando, em certas ocasiões, o desenvolvimento de gota. Pode-se administrar alopurinol com niacina, se necessário. Com frequência, observa-se a ocorrência de macrocitose dos eritrócitos com doses mais altas de niacina, porém isso não constitui uma indicação para interromper o tratamento. Raramente, pode ocorrer deficiência significativa das plaquetas, o que é reversível com a interrupção do tratamento. Raras vezes, a niacina está associada a arritmias, em sua maioria atriais, e a edema macular. Os pacientes devem ser instruídos a relatar a ocorrência de turvação da visão à distância. A niacina pode potencializar a ação dos agentes anti-hipertensivos, exigindo um ajuste das doses. Foram relatados defeitos congênitos em animais que receberam altas doses.

DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO (FIBRATOS)

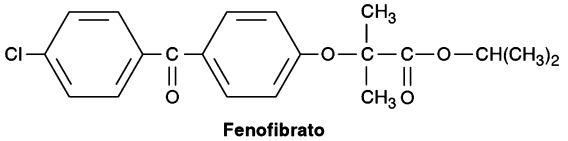
A genfibrozila e o fenofibrato diminuem os níveis de VLDL e, em alguns pacientes, de LDL também. Outro fibrato, o bezafibrato, ainda não está disponível nos Estados Unidos.

Química e farmacocinética

A genfibrozila é absorvida de modo quantitativo pelo intestino e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Sofre circulação êntero-hepática e atravessa facilmente a placenta. A meia-vida plasmática é de 1,5 hora. Ocorre eliminação de 70% pelos rins, a maior parte em sua forma inalterada. O fígado modifica parte do fármaco a derivados hidroximetila, carboxila ou quinol. O fenofibrato é um éster isopropil totalmente hidrolisado no intestino, com meia-vida plasmática de 20 horas. Ocorre excreção de 60% na urina, na forma de glicuronídeo, enquanto cerca de 25% são excretados nas fezes.



Genfibrozila



Fenofibrato

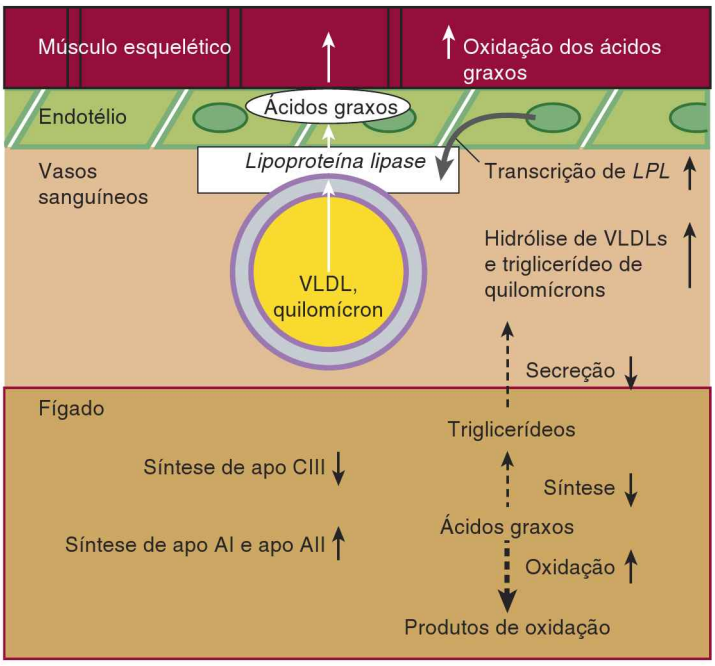


FIGURA 35-4 Efeitos hepáticos e periféricos dos fibratos. Esses efeitos são mediados pela ativação do receptor α ativado pelo proliferador peroxissômico, que modula a expressão de várias proteínas. LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

Mecanismo de ação

Os fibratos atuam principalmente como ligantes do receptor de transcrição nuclear, o PPAR-α. Esses fármacos super-regulam em nível de transcrição a LPL, a apo A-I e a apo A-II, enquanto infrarregulam a apo C-III, um inibidor da lipólise. Um efeito importante consiste no aumento da oxidação dos ácidos graxos no fígado e nos músculos estriados (Figura 35-4). Os fibratos aumentam a lipólise dos triglicerídeos das lipoproteínas pela LPL. A lipólise intracelular no tecido adiposo encontra-se diminuída. Os níveis de VLDL diminuem, devido, em parte, à secreção diminuída pelo fígado. Na maioria dos pacientes, ocorrem reduções apenas moderadas das LDLs. Em outros, particularmente os que apresentam hiperlipidemia combinada, os níveis de LDL costumam aumentar quando os triglicerídeos estão reduzidos. Os níveis de HDL-colesterol aumentam moderadamente. Parte dessa elevação aparente representa uma consequência da redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, com diminuição da troca de triglicerídeos em HDL, em vez de ésteres de colesterol.

Usos terapêuticos e dosagem

Os fibratos são fármacos úteis nas hipertrigliceridemias em que predominam as VLDLs e na disbetalipoproteinemia. Além disso, podem ser benéficos no tratamento da hipertrigliceridemia que surge em decorrência do tratamento com inibidores das proteases virais. A dose habitual de genfibrozila é de 600 mg por via oral, 1 a 2 vezes ao dia. A dose de fenofibrato é de 1 a 3 comprimidos de 48 mg (ou um único comprimido de 145 mg) ao dia. A absorção da genfibrozila melhora quando o fármaco é tomado com alimento.

Toxicidade

Os efeitos adversos raros dos fibratos consistem em exantemas, sintomas gastrintestinais, miopatia, arritmias, hipopotassemia e níveis sanguíneos elevados de aminotransferases ou fosfatase alcalina. Alguns pacientes apresentam reduções da contagem de leucócitos ou do hematócrito. Ambos os fármacos potencializam a ação dos anticoagulantes cumarínicos e da indanediona, devendo-se ajustar a dose desses agentes. Raramente, foi constatada a ocorrência de rabdomiólise. O risco de miopatia aumenta quando os fibratos são administrados com inibidores da redutase. O fenofibrato é o fibrato de escolha para uso em associação a uma estatina. Os fibratos devem ser evitados em pacientes com disfunção hepática ou renal. Parece haver um aumento moderado no risco de cálculos biliares de colesterol, refletindo um aumento no conteúdo de colesterol da bile. Por conseguinte, os fibratos devem ser usados com cautela em pacientes com doença do trato biliar ou naqueles que apresentam alto risco dessa condição, como mulheres, pacientes obesos e índios norte-americanos.

RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

O **colestipol**, a **colestiramina** e o **colesevelam** mostram-se úteis apenas em casos de elevações isoladas da LDL. Em pacientes que apresentam hipertrigliceridemia, os níveis de VLDL podem aumentar ainda mais durante o tratamento com resinas.

Química e farmacocinética

Os fármacos de ligação de ácidos biliares consistem em grandes resinas poliméricas trocadoras de cátions, que são insolúveis em água, e ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, impedindo sua reabsorção. A própria resina não é absorvida.

Mecanismo de ação

Os ácidos biliares, os metabólitos do colesterol, normalmente são reabsorvidos de modo eficiente no jejum e no íleo (Figura 35-2). Sua excreção aumenta até 10 vezes quando se administram

resinas, resultando em redução aumentada de colesterol e ácidos biliares no fígado por 7α-hidroxilação, que costuma ser controlada pelos ácidos biliares por retroalimentação negativa. A ativação diminuída do receptor FXR pelos ácidos biliares pode resultar em elevação modesta dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, mas também pode melhorar o metabolismo da glicose em pacientes com diabetes. Este último efeito decorre da secreção aumentada do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, a incretina, pelo intestino, aumentando assim a secreção de insulina. O aumento da captação das LDLs e IDLs do plasma resulta da suprarregulação dos receptores de LDL, em especial no fígado. Por conseguinte, as resinas carecem de efeito em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota, que não apresentam receptores funcionais, enquanto podem ser úteis para pacientes com estados heterozigotos combinados com deficiência de receptores.

Usos terapêuticos e dosagem

As resinas são usadas no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia primária, produzindo uma redução de cerca de 20% nos níveis de LDL e colesterol quando administradas em dose máxima. Se forem usadas no tratamento das elevações de LDL em indivíduos com hiperlipidemia combinada, podem causar aumento das VLDLs, exigindo a adição de um segundo agente, como niacina. As resinas também são utilizadas em associação a outros fármacos para obter maior efeito hipercolesterolêmico (ver adiante). Podem ser úteis para aliviar o prurido em pacientes que apresentam colestase e acúmulo de sais biliares. Como as resinas ligam-se aos glicosídeos digitálicos, podem ser úteis na intoxicação digitálica.

O colestipol e a colestiramina estão disponíveis em preparações granuladas. Recomenda-se um aumento gradual na dose de grânulos de 4 ou 5 g/dia para 20 g/dia. Podem ser necessárias doses totais de 30 a 32 g/dia para a obtenção de um efeito máximo. A dose habitual para crianças é de 10 a 20 g/dia. As resinas granuladas são misturadas com suco ou com água, devendo-se esperar um minuto para sua hidratação. O colestipol também está disponível em comprimidos de 1 g, que devem ser deglutidos, com dose máxima de 16 g ao dia. O colesevelam está disponível em comprimidos de 625 mg e em suspensão (embalagens de 1.875 ou 3.750 mg). A dose máxima é de seis comprimidos ou 3.750 mg como suspensão, diariamente. As resinas devem ser tomadas em duas ou três doses com as refeições, não apresentando efeito quando administradas entre as refeições.

Toxicidade

As queixas comuns consistem em constipação intestinal e distensão abdominal, que costumam ser aliviadas com o aumento do conteúdo de fibras da dieta ou a mistura de sementes de *Psyllium* com a resina. Deve-se evitar o uso de resinas em pacientes com diverticulite. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de pirose e diarreia. Em pacientes com doença intestinal preexistente ou com colestase, pode ocorrer esteatorreia. Raramente, verifica-se a ocorrência de má-absorção de vitamina K, resultando em hipoprotrombinemia. O tempo de protrombina deve ser medido com frequência em pacientes em uso de resinas e anticoagulante. Raras vezes, foi relatada a ocorrência de má-absorção de ácido fólico. A formação aumentada de cálculos biliares, em especial em indivíduos obesos, era um efeito colateral antecipado, mas que raramente tem ocorrido na prática.

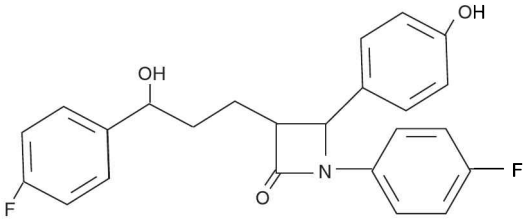
As resinas podem comprometer a absorção de certos fármacos, incluindo os que possuem carga neutra ou catiônica, bem como ânions. Esses fármacos incluem glicosídeos digitálicos, tiazídicos, varfarina, tetraciclina, tiroxina, sais de ferro, pravastatina, fluvastatina, ezetimiba, ácido fólico, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico e ácido ascórbico, entre outros. Em geral, a medicação adicional (à exceção da niacina) deve ser administrada 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois da resina, de modo a assegurar uma absorção adequada. O colesevelam não se liga à digoxina, à varfarina ou aos inibidores da redutase.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO INTESTINAL DE ESTERÓIS

A **ezetimiba** é o primeiro membro de um grupo de fármacos que inibem a absorção intestinal de fitoesteróis e do colesterol. Seu principal efeito clínico consiste em redução dos níveis de LDL. Em um estudo clínico, pacientes tratados com ezetimiba em associação a sinvastatina tiveram um aumento marginal, porém não estatisticamente significativo, da espessura da íntima média (EIM) da carótida, em comparação com aqueles que receberam apenas sinvastatina. A interpretação desse achado é difícil por vários motivos, incluindo o fato de que a EIM em condições basais era inesperadamente pequena, provavelmente devido à terapia anterior de redução de lipídeos. Como a redução dos níveis de LDL por quase todas as modalidades tem sido associada a uma diminuição do risco de eventos coronarianos, é razoável supor que a redução dos níveis de LDL pela ezetimiba deverá ter um impacto semelhante. Outros estudos estão em andamento.

Química a farmacocinética

A ezetimiba é rapidamente absorvida e conjugada no intestino a um glicuronídeo ativo, alcançando níveis sanguíneos máximos em 12 a 14 horas. Sofre circulação êntero-hepática, e sua meia-vida é de 22 horas. Cerca de 80% do fármaco é excretado nas fezes. As concentrações plasmáticas de ezetimiba aumentam de modo significativo quando o fármaco é administrado com fibratos e diminuem quando é administrado com colestiramina. Outras resinas também podem diminuir sua absorção. Não há qualquer interação significativa com a varfarina ou a digoxina.



Ezetimiba

Mecanismo de ação

A ezetimiba é um inibidor seletivo da absorção intestinal de colesterol e fitoesteróis. Uma proteína transportadora, NPC1L1, parece constituir o alvo do fármaco. A ezetimiba mostra-se efetiva até mesmo na ausência de colesterol dietético, visto que ela inibe a reabsorção do colesterol excretado na bile.

Usos terapêuticos e dosagem

O efeito da ezetimiba na absorção do colesterol é constante em uma faixa posológica de 5 a 20 mg/dia. Por conseguinte, utiliza-

se uma dose única diária de 10 mg. Em pacientes com hipercolesterolemia primária, a redução média do LDL-colesterol com a administração isolada de ezetimiba é de cerca de 18%, com aumentos mínimos do HDL-colesterol. A ezetimiba também é efetiva em pacientes com fitosterolemia. O fármaco mostra-se sinérgico com inibidores da redutase, produzindo reduções de até 25% do LDL-colesterol além daquelas obtidas com o uso isolado de inibidores da redutase.

Toxicidade

A ezetimiba não parece ser um substrato das enzimas do citocromo P450. A experiência até o momento revela uma baixa incidência de comprometimento reversível da função hepática, com pequeno aumento na incidência quando o fármaco é administrado com um inibidor da redutase. Raramente, foi relatada a incidência de miosite.

INIBIDORES DA PROTEÍNA DE TRANSFERÊNCIA DE ÉSTERES DE COLESTEROL

Os inibidores da CETP estão em fase de investigação ativa. O primeiro fármaco dessa classe, o **torcetrapibe**, despertou grande interesse por sua capacidade de aumentar acentuadamente os níveis de HDL e reduzir os níveis de LDL. Entretanto, foi retirado dos estudos clínicos devido a um aumento de eventos cardiovasculares e morte no grupo de tratamento. O **anacetrapibe** e o **dalcetrapibe** são análogos que atualmente estão em fase de estudos clínicos.

TRATAMENTO COM COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS

A terapia com associação de fármacos mostra-se útil quando (1) os níveis de VLDL estão significativamente elevados durante o tratamento da hipercolesterolemia com resina; (2) os níveis de LDL e VLDL estão inicialmente elevados; (3) os níveis de LDL ou VLDL não se normalizam com a administração de um único fármaco, ou (4) observa-se a coexistência de níveis elevados de Lp(a) ou de deficiência de HDL com outras hiperlipidemias. As doses mais baixas efetivas devem ser usadas na terapia com associação de fármacos, e o paciente deve ser monitorado mais rigorosamente à procura de efeitos tóxicos.

DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Algumas vezes, essa associação mostra-se útil no tratamento de pacientes com hiperlipidemia combinada familiar que não toleram a niacina ou as estatinas. Todavia, pode aumentar o risco de colelitíase.

INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Essa associação sinérgica mostra-se útil no tratamento da hipercolesterolemia familiar, mas pode não controlar os níveis de VLDL em alguns pacientes com hiperlipoproteinemia combinada familiar. As estatinas devem ser administradas 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois da resina, a fim de assegurar sua absorção.

NIACINA E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Essa associação controla efetivamente os níveis de VLDL durante a terapia com resinas para o tratamento de hiperlipoproteinemia combinada familiar ou de outros distúrbios envolvendo níveis elevados de VLDL e LDL. Quando os níveis de VLDL e LDL estão inicialmente elevados, a niacina em doses baixas de apenas 1 a 3 g/dia pode ser suficiente em associação com uma resina. A associação niacina-resina mostra-se efetiva no tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigota.

Os fármacos podem ser tomados ao mesmo tempo, visto que a niacina não se liga às resinas. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota, os níveis de LDL exigem doses diárias de até 6 g de niacina com 24 a 30 g de resina.

NIACINA E INIBIDORES DA REDUTASE

Esse esquema é mais efetivo do que qualquer um dos agentes isoladamente no tratamento da hipercolesterolemia. A experiência indica que se trata de uma associação eficaz e prática para o tratamento da hiperlipoproteinemia combinada familiar.

INIBIDORES DA REDUTASE E EZETIMIBA

Essa associação mostra-se altamente sinérgica no tratamento da hipercolesterolemia primária e tem alguma aplicação no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota que apresentam alguma função dos receptores.

INIBIDORES DA REDUTASE E FENOFIBRATO

O fenofibrato parece ser complementar com a maioria das estatinas no tratamento da hiperlipoproteinemia combinada familiar e de outras condições envolvendo elevações tanto das LDLs quanto das VLDLs. A associação de fenofibrato com rosuvastatina parece ser bem tolerada. Algumas outras estatinas podem não interagir de modo favorável, devido aos efeitos no metabolismo do citocromo P450. De qualquer modo, indica-se uma vigilância cuidadosa para a hepatotoxicidade e a toxicidade muscular.

COMBINAÇÕES DE RESINAS, EZETIMIBA, NIACINA E INIBIDORES DA REDUTASE

Esses fármacos atuam de modo complementar, normalizando os níveis de colesterol em pacientes com distúrbios graves envolvendo níveis elevados de LDL. Os efeitos são duradouros, e foi observada pouca toxicidade combinada. As doses efetivas de cada um dos fármacos podem ser mais baixas do que quando cada um deles é usado isoladamente; por exemplo, apenas 1 a 2 g de niacina podem aumentar substancialmente os efeitos dos outros agentes.

RESUMO Fármacos usados na dislipidemia

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ESTATINAS				
• Atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pitavastatina	Inibem a HMG-CoA redutase	Reduzem a síntese de colesterol e suprarregulam os receptores de LDL nos hepatócitos • redução modesta dos triglicerídeos	Doença vascular aterosclerótica (prevenção primária e secundária) • síndromes coronarianas agudas	Administração oral • duração de 12 a 24 horas • *Efeitos tóxicos*: Miopatia, disfunção hepática • *Interações*: Metabolismo dependente de CYP (3A4, 2C9), interage com inibidores da CYP
• *Fluvastatina, pravastatina, lovastatina: Semelhantes, porém um pouco menos efetivas*				
FIBRATOS				
• Fenofibrato, genfibrozila	Agonistas do PPAR-α	Diminuem a secreção das VLDLs • aumentam a atividade da lipoproteína lipase • aumentam as HDLs	Hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL	Administração oral • duração de 3 a 24 horas • *Efeitos tóxicos*: Miopatia, disfunção hepática
SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES				
• Colestipol	Liga-se aos ácidos biliares no intestino • impede a absorção • aumenta o catabolismo do colesterol • suprarregula os receptores de LDL	Diminui os níveis de LDL	Níveis elevados de LDL, toxicidade digitálica, prurido	Administração oral • tomado com as refeições • não absorvido • *Efeitos tóxicos*: Constipação, distensão abdominal • interfere na absorção de alguns fármacos e vitaminas
• *Colestiramina, colesevelam: Semelhantes ao colestipol*				
INIBIDOR DA ABSORÇÃO DE ESTERÓIS				
• Ezetimiba	Bloqueia o transportador de esterol NPC1L1 na borda em escova do intestino	Inibe a reabsorção do colesterol excretado na bile • diminui os níveis de LDL e fitoesteróis	Níveis elevados de LDL, fitoesterolemia	Administração oral • duração de 24 horas • *Efeitos tóxicos*: Baixa incidência de disfunção hepática, miosite
NIACINA				
	Diminui o catabolismo da apo A1 • reduz a secreção de VLDL do fígado	Aumenta os níveis de HDL • diminui os níveis de lipoproteína(a) [Lp(a)], LDL e triglicerídeos	Baixos níveis de HDL • níveis elevados de VLDL, LDL, Lp(a)	Administração oral • grandes doses • *Efeitos tóxicos*: Irritação gástrica, rubor, baixa incidência de hepatotoxicidade • pode reduzir a tolerância à glicose
• *Niacina de liberação prolongada: Semelhante à niacina regular*				
• *Niacina de liberação sustentada (não é igual ao produto de liberação prolongada): Seu uso deve ser evitado*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Ácidos graxos ômega 3 de origem marinha
Oral: cápsulas de 1 g (300 mg de AGPI, genérico) ou 1 g (900 mg de AGPI)

Atorvastatina
Oral: comprimidos de 10, 20, 40, 80 mg

Colestiramina
Oral: envelopes de 4 g de grânulos de resina de colestiramina

Colesevelam
Oral: comprimidos de 625 mg; envelopes com 1.875 e 3,75 g em pó

Colestipol
Oral: grânulos em envelopes de 5 g; comprimidos de 1 g

Ezetimiba
Oral: comprimidos de 10 mg

Fenofibrato
Oral: comprimidos de 48, 50, 54, 107, 145, 160 mg; cápsulas de 45, 50, 67, 100, 130, 134, 135, 150, 200 mg

Fluvastatina
Oral: cápsulas de 20, 40 mg; liberação prolongada: cápsulas de 80 mg

Genfibrozila
Oral: comprimidos de 600 mg

Lovastatina
Oral: comprimidos de 10, 20, 40 mg; liberação prolongada: 20, 40, 60 mg

Niacina, ácido nicotínico, vitamina B_3
Oral: comprimidos de 100, 250, 500, 1.000 mg; liberação prolongada: 500, 750, 1.000 mg

Pitavastatina
Oral: comprimidos de 1, 2, 4 mg

Pravastatina
Oral: comprimidos de 10, 20, 40, 80 mg

Rosuvastatina
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40 mg

Sinvastatina
Oral: comprimidos de 5, 10, 20, 40, 80 mg

COMPRIMIDOS DE COMBINAÇÕES

Ezetimiba/sinvastatina
Oral: comprimidos de 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg
AGPI, ácido graxo poli-insaturado.

Niacina/lovastatina de liberação prolongada
Oral: comprimidos de 500/20, 750/20, 1.000/20, 1.000/40 mg

Niacina/sinvastatina de liberação prolongada
Oral: comprimidos de 500/20, 750/20, 1.000/20 mg

REFERÊNCIAS

Ballantyne CM et al.; Asteroid Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008;117:2458.

Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P: Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010;210:353.

Brunzell JD et al.: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the ADA and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51(15):1512.

Elam M, Lovato E, Ginsberg H: The role of fibrates in cardiovascular disease prevention, The ACCORD–lipid perspective. Curr Opin Lipidol 2011;22:55.

Forrester JS: Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: A strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. J Am Coll Cardiol 2010;56:630.

Grundy SM et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227.

Harper CR, Jacobson TA: Evidence-based management of statin myopathy. Curr Atheroscler Rep 2010;12:322.

Polonsky TS, Davidson MH: Reducing the residual risk of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy with combination therapy. Am J Cardiol 2008;101(Suppl):27B.

Steinberg D et al.: Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. Circulation 2008;118:672

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta hiperlipidemia combinada. A estatina deve ser mantida. Seria benéfico administrar um fármaco capaz de reduzir a produção de VLDL (niacina ou fenofibrato). A niacina é o agente preferido para aumentar os níveis de HDL-C e reduzir os níveis de triglicerídeos e Lp(a). Entretanto, pode ocorrer aumento da resistência à insulina, exigindo monitoração frequente e, se necessário, a adição de metformina. Se a meta do LDL-C não for alcançada com a adição de niacina (ou fenofibrato), deve-se aumentar a dose de estatina. A CK deve ser monitorada. Os ácidos graxos ômega 3 de origem marinha irão ajudar a reduzir os triglicerídeos.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 36

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença, analgésicos não opioides e fármacos usados na gota

Daniel E. Furst, M.D., Robert W. Ulrich, Pharm.D., e Shraddha Prakash, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 48 anos de idade procura atendimento médico com queixas de rigidez matinal bilateral nos punhos e nos joelhos, além de dor nessas articulações com o exercício físico. No exame físico, observa-se discreta tumefação das articulações, porém o resto do exame é inespecífico. Os achados laboratoriais também são negativos, exceto pela presença de anemia discreta, elevação da velocidade de hemossedimentação e fator reumatoide positivo. Com o diagnóstico de artrite reumatoide, o paciente começa um esquema de naproxeno, em uma dose de 220 mg duas vezes ao dia. Depois de uma semana, aumenta-se a dose para 440 mg duas vezes ao dia. Os sintomas diminuem com essa dose, porém o paciente queixa-se de pirose significativa, que não é controlada com antiácidos. O medicamento é então substituído por celecoxibe, em uma dose de 200 mg duas vezes ao dia. Com esse esquema, ocorre resolução dos sintomas articulares e da pirose. Dois anos depois, o paciente retorna com aumento dos sintomas articulares. Nesse momento, as mãos, os punhos, os cotovelos, os pés e os joelhos estão acometidos e inchados, quentes e dolorosos à palpação. Que opções terapêuticas devem ser consideradas agora? Quais as possíveis complicações?

A RESPOSTA IMUNE

Ocorre resposta imune quando células imunologicamente competentes são ativadas em reação a organismos estranhos ou a substâncias antigênicas liberadas durante a resposta inflamatória aguda ou crônica. O resultado da resposta imune pode ser deletério para o hospedeiro quando leva à inflamação crônica, sem regressão do processo lesivo subjacente (ver Capítulo 55). A inflamação crônica envolve a liberação de diversos mediadores, que não são proeminentes na resposta aguda. Uma das afecções mais importantes associadas a esses mediadores é a artrite reumatoide, em que a inflamação crônica produz dor e resulta em destruição do osso e da cartilagem, podendo provocar grave incapacitação, e na qual ocorrem alterações sistêmicas que podem reduzir a sobrevida do indivíduo.

A lesão celular associada à inflamação atua sobre as membranas celulares, provocando a liberação de enzimas lisossômicas dos leucócitos; a seguir, ocorre liberação de ácido araquidônico a partir de compostos precursores, e são sintetizados vários eicosanoides. Conforme discutido no Capítulo 18, a via da ciclo-oxigenase (COX) do metabolismo do araquidonato produz prostaglandinas, que exercem uma variedade de efeitos nos vasos sanguíneos, nas terminações nervosas e nas células envolvidas na inflamação. A via da lipoxigenase do metabolismo do araquidonato produz leucotrienos, que exercem um poderoso efeito quimiotático nos eosinófilos, nos neutrófilos e nos macrófagos, e que também promovem broncoconstrição e alterações da permeabilidade vascular.

A descoberta de duas isoformas da ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) levou ao conceito de que a isoforma COX-1 constitutiva

tende a ser homeostática, enquanto a COX-2 é induzida durante a inflamação e facilita a resposta inflamatória. Com base nesse conceito, foram desenvolvidos e comercializados inibidores altamente seletivos da COX-2, partindo da suposição de que seriam mais seguros do que os inibidores não seletivos da COX-1, porém sem perda da eficácia.

Ocorre também liberação de cininas, neuropeptídeos e histamina no local da lesão tecidual, bem como componentes do complemento, citosinas e outros produtos dos leucócitos e das plaquetas. A estimulação das membranas dos neutrófilos produz radicais livres derivados do oxigênio e outras moléculas reativas, como peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. A interação dessas substâncias com o ácido araquidônico resulta na formação de substâncias quimiotáticas, perpetuando, assim, o processo inflamatório.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos primários: em primeiro lugar, aliviar os sintomas e preservar a função, que em geral constituem as principais queixas constantes do paciente; em segundo lugar, retardar ou deter o processo responsável pela lesão tecidual. Na artrite reumatoide, a resposta à terapia pode ser quantificada com o uso de diversas medidas, como a *Disease Activity Scale* (DAS), o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e o *American College of Rheumatology Response Index* (ACR Response). As duas primeiras medidas são variáveis contínuas, indicando tanto o estado quanto a mudança, enquanto a última é exclusivamente uma medida de mudança. No *American College of Rheumatology Response Index*, as pontuações de ACR20, ACR50 e ACR70 indicam a porcentagem de pacientes que apresentam uma melhora de 20, 50 e 70%, respectivamente, na avaliação global dos sinais e sintomas.

A redução da inflamação com **fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)** com frequência produz alívio da dor por um período significativo. Além disso, os analgésicos não opioides (ácido acetilsalicílico, etc.) exercem, em sua maioria, efeitos anti-inflamatórios, de modo que são apropriados para o tratamento das condições inflamatórias tanto agudas quanto crônicas.

Os **glicocorticoides** também exercem poderosos efeitos anti-inflamatórios e, quando introduzidos pela primeira vez, foram considerados como a resposta final ao tratamento da artrite inflamatória. Embora existam dados de que os corticosteroides em baixas doses apresentam propriedades modificadoras da doença, sua toxicidade torna-os menos preferidos que outros medicamentos, quando é possível utilizar outros fármacos. Todavia, os glicocorticoides continuam desempenhando um papel significativo no tratamento a longo prazo da artrite.

Outro grupo importante é constituído pelos **fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs)** e **agentes biológicos** (um subgrupo dos FARMDs). Esses fármacos diminuem a inflamação, aliviam os sintomas e retardam o processo de lesão óssea associado à artrite reumatoide. Eles afetam mecanismos inflamatórios mais básicos do que os glicocorticoides ou os AINEs, podendo também ser mais tóxicos do que essas medicações alternativas.

■ FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os salicilatos e outros fármacos semelhantes usados no tratamento da doença reumática compartilham a capacidade de suprimir os sinais e os sintomas da inflamação. Esses fármacos também exercem efeitos antipiréticos e analgésicos, porém suas propriedades anti-inflamatórias fazem com que tenham maior utilidade no tratamento de distúrbios em que a dor esteja relacionada com a intensidade do processo inflamatório.

Como o ácido acetilsalicílico, que é o AINE original, apresenta diversos efeitos adversos, foram desenvolvidos muitos outros AINEs na tentativa de aumentar sua eficácia e diminuir sua toxicidade.

Química e farmacocinética

Os AINEs são divididos em várias classes químicas, como mostra a Figura 36-1. Essa diversidade química é responsável pela ampla variedade de características farmacocinéticas (Tabela 36-1). Embora existam muitas diferenças na cinética dos AINEs, esses fármacos possuem algumas propriedades gerais em comum. Todos os AINEs, com exceção de um, são ácidos orgânicos fracos; a exceção é a nabumetona, um profármaco de cetona que é metabolizado ao fármaco ativo ácido.

A maior parte desses fármacos é bem absorvida, e sua biodisponibilidade não é consideravelmente modificada pela presença de alimento. Os AINEs são, em sua maioria, altamente metabolizados, alguns pelos mecanismos de fase I, seguida de fase II, e outros por glicuronidação direta (fase II) apenas. O metabolismo dos AINEs ocorre, em grande parte, pelas famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P450 do fígado. Embora a excreção renal seja a via mais importante de eliminação final, quase todos os AINEs sofrem graus variáveis de excreção biliar e reabsorção (circulação êntero-hepática). Com efeito, o grau de irritação do trato gastrintestinal (GI) inferior correlaciona-se com a extensão da circulação êntero-hepática. A maioria dos AINEs liga-se altamente às proteínas (cerca de 98%), em geral à albumina. Em sua maior parte, os AINEs (p. ex., ibuprofeno, cetoprofeno) consistem em misturas racêmicas, enquanto um deles, o naproxeno, é apresentado como enantiômero individual, e alguns não possuem centro quiral (p. ex., diclofenaco).

Todos os AINEs podem ser encontrados no líquido sinovial após administração repetida. Os fármacos com meias-vidas curtas permanecem nas articulações por mais tempo do que o previsto por suas meias-vidas, enquanto os fármacos com meias-vidas mais longas desaparecem do líquido sinovial em uma taxa proporcional às suas meias-vidas.

Farmacodinâmica

A atividade anti-inflamatória dos AINEs é mediada principalmente pela inibição da biossíntese de prostaglandinas (Figura 36-2). Vários AINEs apresentam possíveis mecanismos adicionais de ação, incluindo a inibição da quimiotaxia, a infrarregulação da produção de interleucina-1 (IL-1), a produção diminuída de radicais livres e superóxido e a interferência nos eventos intracelulares mediados pelo cálcio. O ácido acetilsalicílico acetila e bloqueia irreversivelmente a COX das plaquetas, enquanto os AINEs não seletivos da COX são inibidores reversíveis.

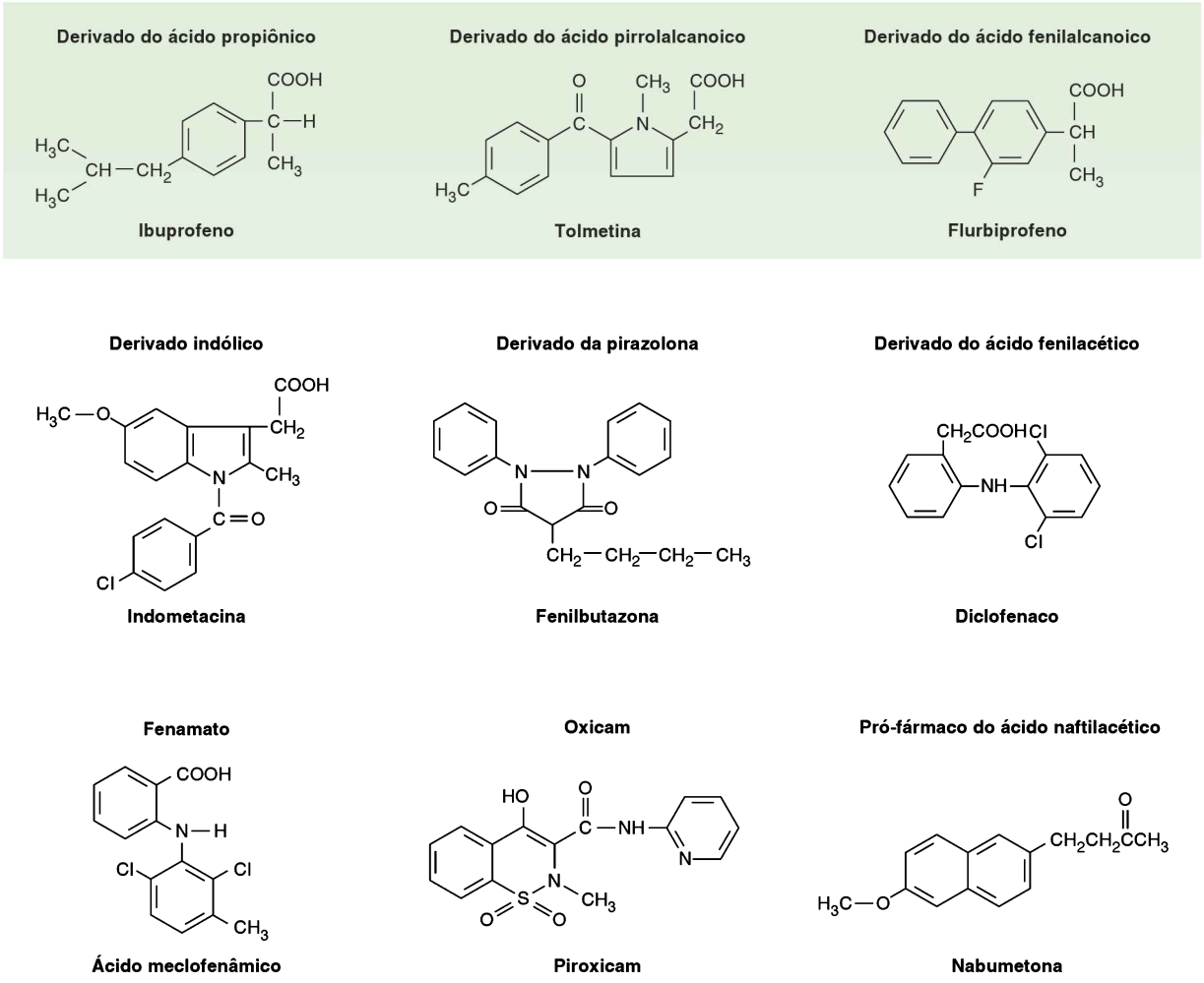


FIGURA 36-1 Estruturas químicas de alguns anti-inflamatórios não esteroides.

A seletividade para COX-1 *versus* COX-2 mostra-se variável e incompleta no caso dos AINEs mais antigos; todavia, foram sintetizados inibidores seletivos da COX-2. Esses inibidores não afetam a função plaquetária quando administrados em doses habituais. Em testes que utilizam sangue total humano, o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno, a indometacina, o piroxicam e o sulindaco mostram-se ligeiramente mais efetivos na inibição da COX-1. A eficácia dos fármacos seletivos para a COX-2 é igual à dos AINEs mais antigos, embora a segurança GI possa estar melhorada. Por outro lado, os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar a incidência de edema e de hipertensão. Desde agosto de 2011, o celecoxibe e o meloxicam menos seletivos são os únicos inibidores da COX-2 comercializados nos Estados Unidos. O rofecoxibe e o valdecoxibe, dois inibidores seletivos da COX-2 anteriormente comercializados, foram retirados do mercado em virtude de sua associação a um aumento de eventos trombóticos cardiovasculares. O celecoxibe tem uma "tarja preta" determinada pela *Food and Drug Administration* (FDA), advertindo sobre os riscos cardiovasculares. Foi recomendada a revisão dos rótulos de todos os produtos de AINEs para incluir os riscos cardiovasculares.

Os AINEs diminuem a sensibilidade dos vasos sanguíneos à bradicinina e à histamina, afetam a produção de linfocinas pelos linfócitos T e revertem a vasodilatação da inflamação. Todos os AINEs mais recentes são, em graus variáveis, analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos, e todos (à exceção dos agentes seletivos da COX-2 e dos salicilatos não acetilados) inibem a agregação plaquetária. Todos os AINEs são irritantes gástricos e também podem estar associados a úlceras e sangramento GI, embora, como grupo, os fármacos mais recentes tenham tendência a causar menos irritação GI do que o ácido acetilsalicílico. Foi observada a ocorrência de nefrotoxicidade com todos os fármacos em que foi relatada uma extensa experiência de uso. A nefrotoxicidade deve-se, em parte, à interferência na autorregulação do fluxo sanguíneo renal, que é modulada pelas prostaglandinas. Além disso, pode ocorrer hepatotoxicidade com qualquer AINE.

Embora esses fármacos inibam efetivamente a inflamação, não há evidências de que — em contraste com certos fármacos, como o metotrexato e outros FARMDs — possam alterar a evolução de qualquer distúrbio artrítico.

Vários AINEs (incluindo o ácido acetilsalicílico) reduzem a incidência de câncer de colo quando administrados

TABELA 36-1 Propriedades do ácido acetilsalicílico e de alguns outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Fármaco	Meia-vida (horas)	Excreção urinária do fármaco inalterado	Dose anti-inflamatória recomendada
Ácido acetilsalicílico	0,25	< 2%	1.200-1.500 mg 3 vezes/dia
Salicilato[1]	2-19	2-30%	Ver nota de rodapé 2
Celecoxibe	11	27%[3]	100-200 mg 2 vezes/dia
Diclofenaco	1,1	< 1%	50-75 mg 4 vezes/dia
Diflunisal	13	3-9%	500 mg 3 vezes/dia
Etodolaco	6,5	< 1%	200-300 mg 4 vezes/dia
Fenoprofeno	2,5	30%	600 mg 4 vezes/dia
Flurbiprofeno	3,8	< 1%	300 mg 3 vezes/dia
Ibuprofeno	2	< 1%	600 mg 4 vezes/dia
Indometacina	4-5	16%	50-70 mg 3 vezes/dia
Cetoprofeno	1,8	< 1%	70 mg 3 vezes/dia
Cetorolaco	4-10	58%	10 mg 4 vezes/dia[4]
Meloxicam	20	Dados não disponíveis	7,5-15 mg/dia
Nabumetona[5]	26	1%	1.000-2.000 mg/dia[6]
Naproxeno	14	< 1%	375 mg 2 vezes/dia
Oxaprozina	58	1-4%	1.200-1.800 mg/dia[6]
Piroxicam	57	4-10%	20 mg/dia[6]
Sulindaco	8	7%	200 mg 2 vezes/dia
Tolmetina	1	7%	400 mg 4 vezes/dia

[1] Principal metabólito anti-inflamatório do ácido acetilsalicílico.

[2] O salicilato costuma ser administrado na forma de ácido acetilsalicílico.

[3] Excreção urinária total, incluindo metabólitos.

[4] Recomendado apenas para o tratamento da dor aguda (p. ex., cirúrgica).

[5] A nabumetona é um pró-fármaco; a meia-vida e a excreção urinária referem-se a seu metabólito ativo.

[6] É suficiente uma única dose ao dia, devido à meia-vida longa.

cronicamente. Vários estudos epidemiológicos de grande porte mostraram uma redução de 50% do risco relativo quando os fármacos são tomados durante cinco anos ou mais. O mecanismo desse efeito protetor ainda não foi esclarecido.

Os AINEs têm diversos aspectos em comum. Embora nem todos estejam aprovados pela FDA para a ampla variedade de doenças reumáticas, a maioria provavelmente é efetiva para a artrite reumatoide, as espondiloartropatias soronegativas (p. ex., artrite psoriática e artrite associada à doença inflamatória intestinal), a osteoartrite, as síndromes musculoesqueléticas localizadas (p. ex., distensão e entorse, dor lombar) e a gota (exceto a tolmetina, que parece ser ineficaz nessa condição).

Os efeitos colaterais costumam ser bastante semelhantes para todos os AINEs:

1. **No sistema nervoso central:** Cefaleias, zumbido e tontura.
2. **Cardiovasculares:** Retenção hídrica, hipertensão, edema e, raramente, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva.
3. **Gastrintestinais:** Dor abdominal, displasia, náuseas, vômitos e, raramente, úlceras ou sangramento.
4. **Hematológicos:** Raramente, trombocitopenia, neutropenia ou até mesmo anemia aplásica.
5. **Hepáticos:** Provas de função hepática anormais e, raramente, insuficiência hepática.
6. **Pulmonares:** Asma.
7. **Cutâneos:** Exantemas de todos os tipos, prurido.
8. **Renais:** Insuficiência renal, falência renal, hiperpotassemia e proteinúria.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

A longa história de uso do ácido acetilsalicílico e sua disponibilidade sem prescrição médica diminuem seu apelo em comparação com os AINEs mais recentes. Hoje, o ácido acetilsalicílico raramente é usado como anti-inflamatório e só será discutido em termos de seus efeitos antiplaquetários (i.e., em doses de 81 a 325 mg 1 vez/dia).

Farmacocinética

O salicílico é um ácido orgânico simples, com pK_a de 3,0. O ácido acetilsalicílico (AAS) tem uma pK_a de 3,5 (ver Tabela 1-3). Os salicilatos são rapidamente absorvidos no estômago e na porção superior do intestino delgado, produzindo níveis plasmáticos máximos de salicilato em 1 a 2 horas. O ácido acetilsalicílico é absorvido em sua forma inalterada e sofre rápida hidrólise (meia-vida sérica de 15 minutos) a ácido acético e salicilato por esterases presentes nos tecidos e no sangue (Figura 36-3). O salicilato liga-se de modo não linear à albumina. A alcalinização da urina aumenta a taxa de excreção de salicilato livre e de seus conjugados hidrossolúveis.

Mecanismos de ação

O ácido acetilsalicílico inibe a COX plaquetária, de modo que o efeito antiplaquetário tem duração de 8 a 10 dias (tempo de sobrevida da plaqueta). Em outros tecidos, a síntese de nova COX substitui a enzima inativada, de modo que as doses habituais têm uma duração de ação de 6 a 12 horas.

Usos clínicos

O ácido acetilsalicílico diminui a incidência de ataques isquêmicos transitórios, angina instável, trombose da artéria coronária com infarto do miocárdio e trombose após enxerto de derivação da artéria coronária (ver Capítulo 34).

Os estudos epidemiológicos realizados sugerem que o uso prolongado de ácido acetilsalicílico, em pequenas doses, está associado a uma menor incidência de câncer de colo, possivelmente relacionada com seus efeitos inibidores da COX.

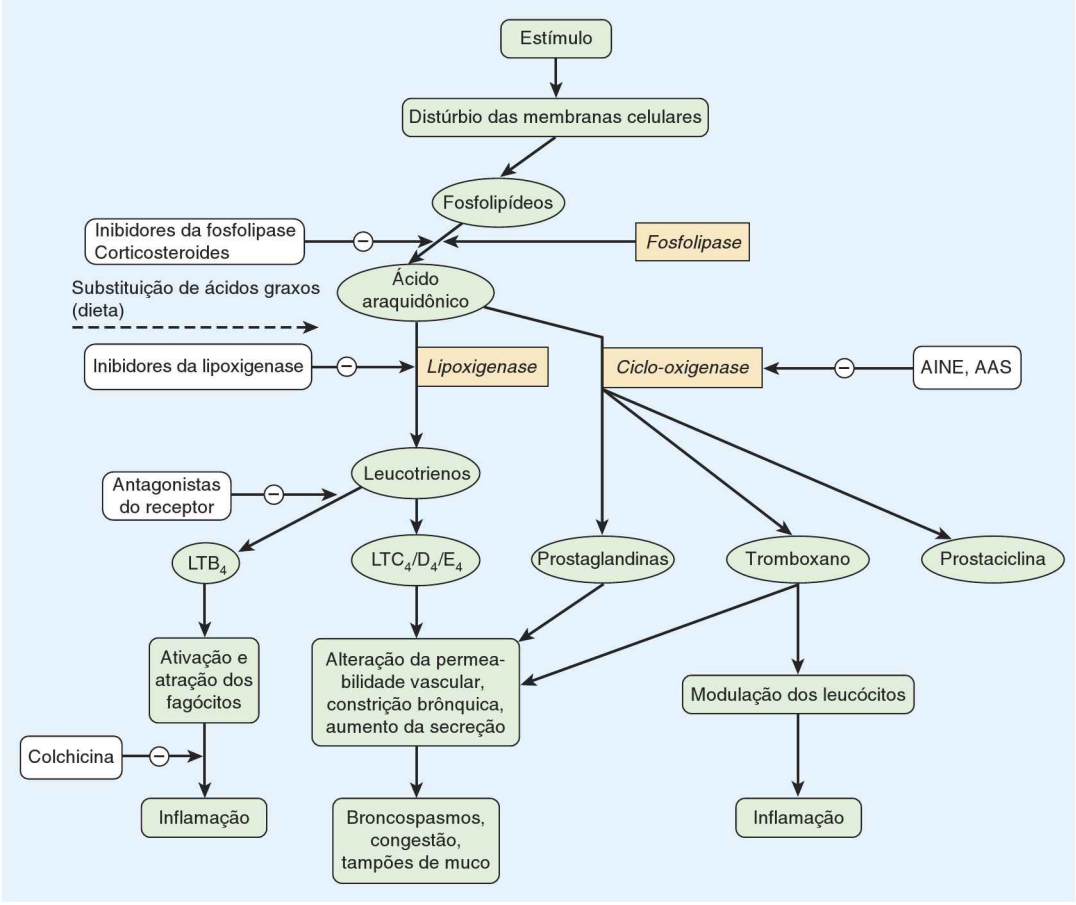


FIGURA 36-2 Mediadores prostanoides derivados do ácido araquidônico e locais de ação dos fármacos. AAS, ácido acetilsalicílico; LT, leucotrieno; AINE, anti-inflamatório não esteroide.

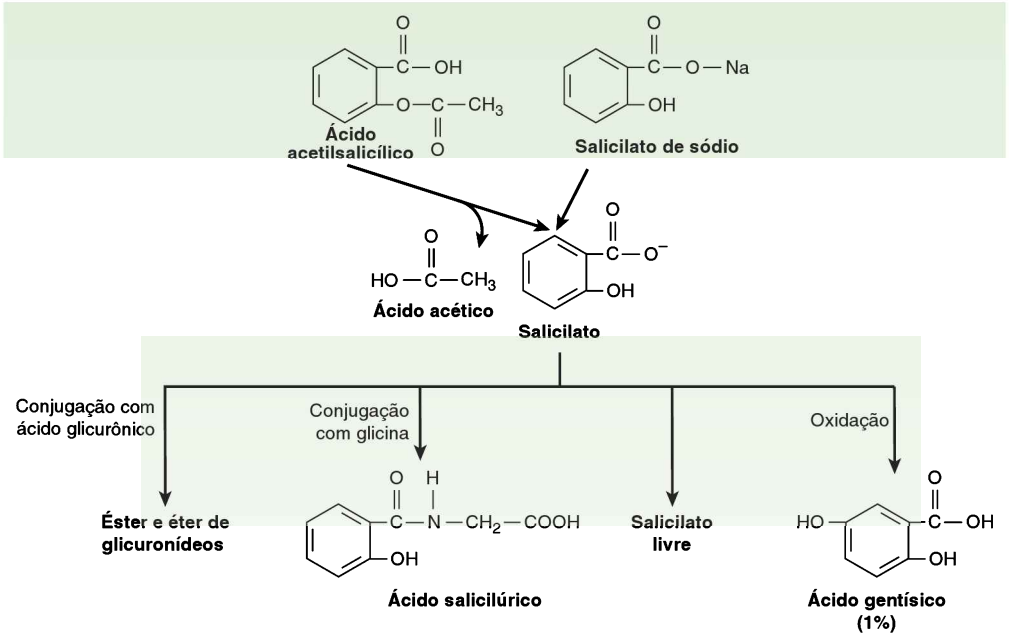


FIGURA 36-3 Estrutura e metabolismo dos salicilatos. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 1980.)

Efeitos colaterais

Além dos efeitos colaterais comuns já mencionados, os principais efeitos colaterais do ácido acetilsalicílico em doses antitrombóticas consistem em desconforto gástrico (intolerância) e úlceras gástricas e duodenais. A hepatotoxicidade, a asma, os exantemas, o sangramento GI e a toxicidade renal raramente ocorrem em doses antitrombóticas, podendo até mesmo não ocorrer.

A ação antiplaquetária do ácido acetilsalicílico contraindica seu uso por pacientes com hemofilia. Embora não tenha sido previamente recomendado durante a gravidez, o ácido acetilsalicílico pode ser valioso no tratamento da pré-eclâmpsia-eclâmpsia.

SALICILATOS NÃO ACETILADOS

Esses fármacos incluem o salicilato de colina e magnésio, o salicilato de sódio e o salicilsalicilato. Todos os salicilatos não acetilados são fármacos anti-inflamatórios efetivos, embora possam ser analgésicos menos efetivos do que o ácido acetilsalicílico. Por serem muito menos efetivos do que o ácido acetilsalicílico como inibidores da COX e por não inibirem a agregação plaquetária, seu uso pode ser preferível quando não se deseja a inibição da COX, como, por exemplo, em pacientes com asma, em pacientes com tendência hemorrágica e até mesmo (sob estreita supervisão) naqueles com disfunção renal.

Os salicilatos não acetilados são administrados em doses de até 3 a 4 g de salicilato por dia e podem ser monitorados pela determinação dos níveis séricos de salicilato.

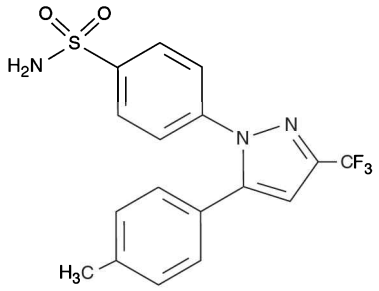
INIBIDORES SELETIVOS DA CICLO-OXIGENASE 2

Os inibidores seletivos da COX-2, ou coxibes, foram desenvolvidos na tentativa de inibir a síntese de prostaglandinas pela isozima COX-2 induzida em locais de inflamação, sem afetar a ação da isozima COX-2 de "manutenção" constitutivamente ativa, encontrada no trato GI, nos rins e nas plaquetas. Os coxibes ligam-se seletivamente ao local ativo da enzima COX-2 e a bloqueiam com muito mais eficiência do que a COX-1. Os inibidores da COX-2 exercem efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios semelhantes aos dos AINEs não seletivos, porém com aproximadamente metade dos efeitos colaterais GIs. De forma semelhante, os inibidores da COX-2, em doses habituais, não têm impacto sobre a agregação plaquetária, que é mediada pelo tromboxano produzido pela isozima COX-1. Em contrapartida, eles inibem a síntese de prostaciclina mediada pela COX-2 no endotélio vascular. Como consequência, os inibidores da COX-2 não apresentam os efeitos cardioprotetores dos AINEs não seletivos tradicionais, o que levou alguns pacientes a usar o ácido acetilsalicílico em baixas doses, além do esquema com um coxibe para manter esse efeito. Infelizmente, devido à atividade constitutiva da COX-2 nos rins, as doses recomendadas dos inibidores da COX-2 provocam efeitos tóxicos renais semelhantes àqueles associados aos AINEs tradicionais. Os dados clínicos disponíveis sugerem uma maior incidência de eventos trombóticos cardiovasculares associados aos inibidores da COX-2, como rofecoxibe e valdecoxibe, o que levou à sua retirada do mercado.

Celecoxibe

O celecoxibe é um inibidor seletivo da COX-2 — cerca de 10 a 20 vezes mais seletivo para a COX-2 do que para a COX-1. As considerações farmacocinéticas e de dosagem são apresentadas na Tabela 36-1.

O celecoxibe está associado a menos úlceras endoscópicas do que a maioria dos outros AINEs. Provavelmente por ser uma sulfonamida, pode causar exantemas cutâneos. O fármaco não afeta a agregação plaquetária nas doses habituais. Em certas ocasiões, interage com a varfarina — como seria esperado de um fármaco metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos colaterais consistem nas toxicidades comuns já citadas.



Celecoxibe

Meloxicam

O meloxicam é uma enolcarboxamida relacionada com o piroxicam que inibe preferencialmente a COX-2 em comparação com a COX-1, em especial quando administrado na dose terapêutica mais baixa de 7,5 mg/dia. Esse fármaco não é tão seletivo quanto o celecoxibe e pode ser considerado "preferencialmente" seletivo, mais do que "altamente" seletivo. O meloxicam está associado a menos sintomas gastrintestinais clínicos e complicações do que o piroxicam, o diclofenaco e o naproxeno. De modo semelhante, embora se saiba que o meloxicam inibe a síntese de tromboxano A_2, mesmo em doses supraterapêuticas, o bloqueio do tromboxano A_2 não alcança níveis que resultam em diminuição da função plaquetária *in vivo* (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

INIBIDORES NÃO SELETIVOS DA CICLO-OXIGENASE

Diclofenaco

O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético que é relativamente não seletivo como inibidor da COX. As características farmacocinéticas e as dosagens são fornecidas na Tabela 36-1.

A ulceração GI pode ocorrer menos frequentemente do que com alguns outros AINEs. Uma preparação que associa o diclofenaco e o misoprostol diminui a ulceração GI alta, mas pode resultar em diarreia. Outra associação de diclofenaco com omeprazol também demonstrou ser efetiva na prevenção de sangramento recorrente; entretanto, os efeitos colaterais renais foram comuns em pacientes de alto risco. O diclofenaco, em uma dose de 150 mg/dia, parece comprometer o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A elevação dos níveis séricos das aminotransferases é mais comum com esse fármaco do que com outros AINEs.

Recomenda-se uma preparação oftálmica a 0,1% para a prevenção da inflamação oftálmica pós-operatória; essa preparação pode ser usada após implante de lente intraocular e cirurgia para estrabismo. Um gel tópico contendo diclofenaco a 3% é efetivo para a ceratose solar. O diclofenaco na forma de supositório retal pode ser considerado para analgesia preemptiva e náuseas pós-operatórias. Na Europa, o diclofenaco também está disponível na forma de colutório e para administração intramuscular.

Diflunisal

Embora o diflunisal seja derivado do ácido salicílico, ele não é metabolizado a ácido salicílico ou salicilato. Esse fármaco sofre um ciclo êntero-hepático, com reabsorção de seu metabólito glicuronídeo, seguida de clivagem do glicuronídeo, liberando novamente o componente ativo. O diflunisal está sujeito a metabolismo limitado pela capacidade, com meias-vidas séricas que se aproximam daquelas dos salicilatos em várias doses (Tabela 36-1). Na artrite reumatoide, a dose recomendada é de 500 a 1.000 mg ao dia, em duas doses fracionadas. O diflunisal é considerado particularmente efetivo para o alívio da dor do câncer com metástases ósseas e para o controle da dor na cirurgia dentária (terceiro molar). Uma pomada de diflunisal oral a 2% atua como analgésico clinicamente útil para lesões orais dolorosas.

Como sua depuração depende da função renal, bem como do metabolismo hepático, a dose desse fármaco deve ser limitada em pacientes com comprometimento renal significativo.

Etodolaco

O etodolaco é um derivado racêmico do ácido acético, com meia-vida intermediária (Tabela 36-1). Esse fármaco não sofre inversão quiral no corpo. A dose de etodolaco é de 200 a 400 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

Flurbiprofeno

O flurbiprofeno é um derivado do ácido propiônico cujo mecanismo de ação provavelmente é mais complexo que o de outros AINEs. Seu enantiômero (*S*)(−) inibe a COX de modo não seletivo; entretanto, foi constatado, no tecido de rato, que o fármaco também afeta a síntese do fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor*-α) e do óxido nítrico. O metabolismo hepático é extenso; seus enantiômeros (*R*)(+) e (*S*)(−) são metabolizados de modo diferente, e o flurbiprofeno não sofre conversão quiral. O fármaco não apresenta circulação êntero-hepática.

O flurbiprofeno também está disponível em uma formulação oftálmica tópica para a inibição da miose intraoperatória. O uso por via intravenosa mostra-se efetivo para analgesia perioperatória em cirurgias de orelha, pescoço e nariz de menor porte e, na forma de pastilhas, para a faringite.

Embora seu perfil de efeitos colaterais seja semelhante ao de outros AINEs na maioria dos aspectos, o flurbiprofeno também raramente está associado a rigidez em roda dentada, ataxia, tremor e mioclonia.

Ibuprofeno

O ibuprofeno é um derivado simples do ácido fenilpropiônico (Figura 36-1). Em doses de cerca de 2.400 mg ao dia, equivale a 4 g de ácido acetilsalicílico em seu efeito anti-inflamatório. As características farmacocinéticas do ibuprofeno são apresentadas na Tabela 36-1.

O ibuprofeno oral frequentemente é prescrito em doses menores (< 2.400 mg/dia), com as quais apresenta eficácia analgésica, mas não anti-inflamatória. Está disponível como fármaco de venda livre em baixas doses com vários nomes comerciais.

O ibuprofeno mostra-se efetivo no fechamento do canal arterial em prematuros, com a mesma eficácia e segurança da indometacina. As vias oral e intravenosa são igualmente efetivas para essa indicação. Uma preparação tópica em creme parece ser absorvida na fáscia e no músculo; uma formulação (*S*)(−) está em fase de testes. O creme de ibuprofeno foi mais efetivo do que o creme de placebo para o tratamento da osteoartrite primária do joelho. Uma preparação em gel líquido de ibuprofeno, de 400 mg, proporciona alívio imediato e tem boa eficácia global na dor dentária pós-operatória.

Em comparação com a indometacina, o ibuprofeno diminui menos o débito urinário e também provoca menos retenção hídrica. O fármaco está relativamente contraindicado para indivíduos com pólipos nasais, angioedema e reatividade broncospástica ao ácido acetilsalicílico. Foi relatada a ocorrência de meningite asséptica (particularmente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico) e retenção hídrica. A interação do ibuprofeno com anticoagulantes é incomum. A administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico antagoniza a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Por conseguinte, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com risco cardiovascular aumentado pode limitar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno e ácido salicílico pode *diminuir* o efeito anti-inflamatório total. Os efeitos colaterais estão relacionados anteriormente; os efeitos hematológicos raros consistem em agranulocitose e anemia aplásica.

Indometacina

A indometacina, introduzida em 1963, é um derivado indólico (Figura 36-1). Trata-se de um potente inibidor não seletivo da COX, que também pode inibir as fosfolipases A e C, reduzir a migração dos neutrófilos e diminuir as proliferação das células T e B.

Esse fármaco difere ligeiramente dos outros AINEs em suas indicações e efeitos tóxicos.

A indometacina tem sido usada para acelerar o fechamento do canal arterial. Foi também usada em vários estudos clínicos não controlados e de pequeno porte para muitas outras doenças, incluindo síndrome de Sweet, artrite reumatoide juvenil, pleurite, síndrome nefrótica, diabete insípido, vasculite urticariforme, dor pós-episiotomia e profilaxia da ossificação heterotópica na artroplastia.

Uma preparação oftálmica mostra-se eficaz para o tratamento da inflamação conjuntival e para a redução da dor após abrasão traumática da córnea. A inflamação gengival é reduzida após a administração de colutório de indometacina. As injeções epidurais produzem certo grau de alívio da dor, semelhante ao obtido com a metilprednisolona na síndrome pós-laminectomia.

Com o uso de doses habituais, a indometacina apresenta os efeitos colaterais comuns já citados. Os efeitos gastrintestinais podem incluir pancreatite. A cefaleia, que acomete 15 a 25% dos pacientes, pode estar associada a tontura, confusão e depressão. Raramente, foi relatada a ocorrência de psicose com alucinações. Também foi observada a presença de necrose papilar renal. Foram relatadas diversas interações com outros fármacos (ver Capítulo 66). A probenecida prolonga a meia-vida da indometacina ao inibir a depuração tanto renal quanto biliar.

Cetoprofeno

O cetoprofeno é um derivado do ácido propiônico, que inibe tanto a COX (de modo não seletivo) quanto a lipoxigenase. As características farmacocinéticas são apresentadas na Tabela 36-1. A administração concomitante de probenecida eleva os níveis de cetoprofeno e prolonga sua meia-vida plasmática.

A eficiência do cetoprofeno, em doses de 100 a 300 mg/dia, equivale à de outros AINEs. Apesar de seu duplo efeito nas prostaglandinas e nos leucotrienos, o cetoprofeno não é superior a outros AINEs em sua eficácia clínica. Os principais efeitos colaterais desse fármaco afetam o trato GI e o sistema nervoso central (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

Cetorolaco

O cetorolaco é um AINE indicado para uso sistêmico, principalmente como analgésico, e não como fármaco anti-inflamatório (embora tenha propriedades típicas dos AINEs). A farmacocinética do cetorolaco é apresentada na Tabela 36-1. Esse fármaco é um analgésico efetivo, que vem sendo utilizado com sucesso para substituir a morfina em algumas situações envolvendo dor pós-operatória leve a moderada. Com mais frequência, é administrado por via intramuscular ou intravenosa, embora se disponha de uma formulação oral. Quando usado com um opioide, o cetorolaco pode diminuir a necessidade de opioide em 25 a 50%. Dispõe-se de uma preparação oftálmica para afecções inflamatórias oculares. Os efeitos tóxicos do cetorolaco assemelham-se aos de outros AINEs (ver anteriormente), embora a toxicidade renal possa ser mais comum com seu uso crônico.

Nabumetona

A nabumetona é o único AINE não ácido de uso corrente. Esse fármaco é convertido no derivado do ácido acético ativo no corpo. A nabumetona é administrada na forma de um pró-fármaco cetona, cuja estrutura assemelha-se à do naproxeno (Figura 36-1). Sua meia-vida de mais de 24 horas (Tabela 36-1) possibilita a administração do fármaco em uma única dose ao dia. A nabumetona não parece sofrer circulação êntero-hepática. A presença de comprometimento renal resulta em um aumento de duas vezes sua meia-vida, com aumento de 30% na área sob a curva.

Suas propriedades assemelham-se muito às de outros AINEs, embora possa causar menos lesão gástrica do que alguns AINEs, quando administrada em uma dose de 1.000 mg/dia. Infelizmente, doses mais altas (p. ex., 1.500 a 2.000 mg/dia) muitas vezes são necessárias, e trata-se de um AINE de custo muito alto. À semelhança do naproxeno, a nabumetona tem sido associada à ocorrência de pseudoporfiria e fotossensibilidade em alguns pacientes. Os demais efeitos colaterais assemelham-se aos de outros AINEs.

Naproxeno

O naproxeno é um derivado do ácido naftilpropiônico. Trata-se do único AINE atualmente comercializado como enantiômero isolado. A fração livre do naproxeno é significativamente maior nas mulheres do que nos homens, porém sua meia-vida é semelhante em ambos os sexos (Tabela 36-1). Esse fármaco mostra-se efetivo para as indicações reumatológicas habituais e está disponível em uma formulação de liberação prolongada, como suspensão oral e de venda livre. Dispõe-se também de uma preparação tópica e de uma solução oftálmica.

A incidência de sangramento GI superior com preparações de venda livre é baixa, porém ainda é duas vezes maior que a do ibuprofeno de venda livre (talvez devido a um efeito da dose). Foram observados casos raros de pneumonite alérgica, vasculite leucocitoclástica e pseudoporfiria, bem como os efeitos colaterais comuns associados aos AINEs.

Oxaprozina

A oxaprozina é outro AINE derivado do ácido propiônico. Conforme indicado na Tabela 36-1, a principal diferença em relação aos outros membros desse subgrupo reside em sua meia-vida muito longa (50 a 60 horas), embora o fármaco não sofra circulação êntero-hepática. A oxaprozina é um pouco uricosúrica, tornando-a potencialmente mais útil do que alguns outros AINEs no tratamento da gota. Nos demais aspectos, o fármaco apresenta os mesmos benefícios e riscos associados a outros AINEs.

Piroxicam

O piroxicam, um oxicam (Figura 36-1), é um inibidor não seletivo da COX que, em altas concentrações, também inibe a migração dos leucócitos polimorfonucleares, diminui a produção de radicais de oxigênio e inibe a função dos linfócitos. Sua meia-vida (Tabela 36-1) permite a administração em uma única dose ao dia.

O piroxicam pode ser usado para as indicações reumáticas habituais. Quando é administrado em doses acima de 20 mg/dia, verifica-se uma incidência aumentada de úlcera péptica e sangramento. Os estudos epidemiológicos sugerem que esse risco é até 9,5 vezes maior com o piroxicam do que com outros AINEs (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

Sulindaco

O sulindaco é um pró-fármaco sulfóxido, sendo metabolizado de modo reversível ao metabólito sulfeto ativo, que é excretado na bile e, em seguida, reabsorvido pelo intestino. O ciclo êntero-hepático prolonga a duração de ação para 12 a 16 horas.

Além de suas indicações para doenças reumáticas, o sulindaco suprime a polipose intestinal familiar e pode inibir o desenvolvimento de câncer de colo, mama e próstata nos seres humanos. O fármaco parece inibir a ocorrência de câncer GI em ratos. Esse último efeito pode ser causado mais pela sulfona do que pelo sulfeto.

Entre as reações adversas mais graves, foram observadas síndrome de necrólise epidérmica de Stevens-Johnson, trombocitopenia, agranulocitose e síndrome nefrótica. À semelhança do diclofenaco, o sulindaco pode ter alguma tendência a causar elevação dos níveis séricos de aminotransferases; além disso, algumas vezes está associado à lesão hepática colestática, que desaparece quando o fármaco é interrompido.

Tolmetina

A tolmetina é um inibidor não seletivo da COX, com meia-vida curta (1 a 2 horas), que não costuma ser utilizado. Sua eficácia e perfil de toxicidade assemelham-se aos de outros AINEs, com as seguintes exceções: a tolmetina é ineficaz (por razões desconhecidas) no tratamento da gota e pode causar (raramente) púrpura trombocitopênica.

Outros anti-inflamatórios não esteroides

A **azapropazona**, o **carprofeno**, o **meclofenamato** e o **tenoxicam** raramente são usados e não serão considerados aqui.

ESCOLHA DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE

Todos os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, têm eficácia aproximadamente igual, com poucas exceções — a tolmetina não parece ser efetiva no tratamento da gota, enquanto o ácido acetilsalicílico é menos efetivo do que outros AINEs (p. ex., indometacina) na espondilite ancilosante.

Por conseguinte, os AINEs tendem a ser diferenciados com base em sua toxicidade e custo-eficiência. Por exemplo, o uso do cetorolaco é limitado por seus efeitos colaterais gastrintestinais e renais. Alguns levantamentos sugerem que a indometacina e a tolmetina são os AINEs associados à maior toxicidade, enquanto o salsalato, o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno são os menos tóxicos. Os inibidores seletivos da COX-2 não foram incluídos nessas análises.

Para pacientes com insuficiência renal, pode ser mais apropriado o uso de salicilatos não acetilados. O diclofenaco e o sulindaco estão associados a mais anormalidades das provas de função hepática do que outros AINEs. É provável que o celecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2 de custo relativamente alto, seja mais seguro para pacientes com alto risco de sangramento GI, contudo esse fármaco pode estar associado ao maior risco de toxicidade cardiovascular. O celecoxibe ou um AINE não seletivo em associação ao omeprazol ou misoprostol podem ser apropriados para pacientes com risco extremamente alto de sangramento GI; nessa subpopulação de pacientes, esses fármacos mostram-se efetivos, apesar de seu custo elevado.

Por conseguinte, a escolha de um AINE exige a consideração de sua eficácia, custo-eficiência, segurança e de vários fatores pessoais (p. ex., outros fármacos que também estejam sendo administrados, doença concomitante, adesão ao tratamento, cobertura pelo plano de saúde), de modo que não existe um AINE melhor para todos os pacientes. Entretanto, pode haver um ou dois AINEs mais apropriados para determinado indivíduo.

■ FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

A artrite reumatoide é uma doença imunológica que provoca efeitos sistêmicos significativos, reduz o tempo de sobrevida e diminui a mobilidade e a qualidade de vida. O interesse vem sendo focado na descoberta de tratamentos passíveis de deter — ou, pelo menos, retardar — essa progressão ao modificar a própria doença. Os efeitos das terapias modificadoras da doença podem levar seis semanas a seis meses para se tornarem clinicamente evidentes, embora alguns produtos biológicos sejam efetivos dentro de duas semanas ou menos.

Essas terapias incluem fármacos antirreumáticos modificadores da doença (geralmente designados como "FARMDs") não biológicos, como o metotrexato, a azatioprina, a cloroquina e a hidroxicloroquina, a ciclofosfamida, a ciclosporina, a leflunomida, o micofenolato de mofetila e a sulfassalazina. Os sais de ouro, anteriormente muito usados, não são mais recomendados, em virtude de seus efeitos tóxicos significativos e eficácia questionável.

Existem também vários FARMDs biológicos (designados como "produtos biológicos") que são comercializados para a artrite reumatoide: um produto biológico modulador das células T (abatacepte), um agente citotóxico das células B (rituximabe), um anticorpo antirreceptor de IL-6 (tocilizumabe) e os agentes bloqueadores do TNF-α (cinco fármacos).

Esses FARMDs e produtos biológicos são discutidos por ordem alfabética, independentemente de sua origem.

ABATACEPTE

Mecanismo de ação

O abatacepte é um agente biológico, modulador de coestimulação, que inibe a ativação das células T (ver também Capítulo 55). Depois que uma célula T entra em contato com uma célula apresentadora de antígeno (APC, de *antigen-presenting cell*), um segundo sinal é produzido pelo CD28 na célula T, que interage com CD80 ou CD86 na APC, levando à ativação da célula T. O abatacepte (que contém o ligante endógeno CTLA-4) liga-se ao CD80 e ao CD86, inibindo, assim, a ligação ao CD28 e impedindo a ativação das células T.

Farmacocinética

O abatacepte é administrado em três doses de "indução" na forma de infusão intravenosa (dia 0, semana 2 e semana 4), seguidas de infusões mensalmente. A dose baseia-se no peso corporal; os pacientes com menos de 60 kg recebem 500 mg, os pacientes com 60 a 100 kg recebem 750 mg, e aqueles com mais de 100 kg recebem 1.000 mg. Os esquemas posológicos em qualquer grupo etário adulto podem ser aumentados, se houver necessidade. A meia-vida sérica terminal é de 13 a 16 dias. A coadministração com metotrexato, AINEs e corticosteroides não influencia a depuração do abatacepte.

Indicações

O abatacepte pode ser usado como monoterapia ou em associação com outros FARMDs em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a outros FARMDs. Esse fármaco diminui os sinais e sintomas clínicos da artrite reumatoide, incluindo redução da progressão radiográfica. O abatacepte também está sendo testado no tratamento da artrite reumatoide em sua fase inicial.

Efeitos colaterais

Observa-se um risco um pouco aumentado de infecção (à semelhança de outros FARMDs biológicos), predominantemente do trato respiratório superior. Não se recomenda o uso concomitante com antagonistas do TNF-α, devido à incidência aumentada de infecção grave. Foram relatadas reações relacionadas com a infusão e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, embora sua ocorrência seja rara. A formação de anticorpos contra o abatacepte é rara (< 5%) e não tem qualquer efeito nos resultados clínicos. Existe a possibilidade de aumento na incidência de linfomas, mas não de outras neoplasias malignas, com o uso do abatacepte.

AZATIOPRINA

Mecanismo de ação

A azatioprina é um FARMD sintético que atua por seu metabólito principal, a 6-tioguanina, o qual suprime a síntese de ácido inosínico, a função das células B e das células T, a produção de imunoglobulinas e a secreção de IL-2 (ver Capítulo 55).

Farmacocinética

O metabolismo da azatioprina é bimodal nos seres humanos, e os metabolizadores rápidos depuram o fármaco quatro vezes mais rapidamente do que os metabolizadores lentos. A produção de 6-tioguanina depende da tiopurina-metiltransferase (TPMT), e os pacientes com atividade baixa ou ausente da TPMT (0,3% da população) apresentam um risco particularmente alto de mielossupressão em consequência das concentrações excessivas do fármaco original, se a dose não for ajustada.

Indicações

A azatioprina foi aprovada para uso na artrite reumatoide e é administrada em uma dose de 2 mg/kg/dia. Estudos clínicos controlados mostraram a eficácia do fármaco na artrite psoriática, na artrite reativa, na polimiosite, no lúpus eritematoso sistêmico e na doença de Behçet.

Efeitos colaterais

A toxicidade da azatioprina inclui supressão da medula óssea, distúrbios gastrintestinais e certo aumento no risco de infecção. Conforme apresentado no Capítulo 55, pode haver aumento dos linfomas com o uso da azatioprina. Raramente, a ocorrência de febre, exantema e hepatotoxicidade indica reações alérgicas agudas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Mecanismo de ação

A cloroquina e a hidroxicloroquina são fármacos não biológicos usados principalmente no tratamento da malária (ver Capítulo 52) e nas doenças reumáticas. O mecanismo de ação anti-inflamatório desses fármacos nas doenças reumáticas ainda não está bem esclarecido. Foram propostos os seguintes mecanismos: supressão das respostas dos linfócitos T a mitógenos, diminuição da quimiotaxia dos leucócitos, estabilização das enzimas lisossomais, inibição da síntese de DNA e de RNA e captação de radicais livres.

Farmacocinética

Os antimaláricos sofrem rápida absorção, e 50% ligam-se às proteínas no plasma. Eles se ligam extensamente aos tecidos, sobretudo àqueles que contêm melanina, como os olhos. Esses fármacos são desaminados no fígado e apresentam meias-vidas de eliminação no sangue de até 45 dias.

Indicações

Os antimaláricos foram aprovados para uso na artrite reumatoide, porém não são considerados FARMDs muito eficazes. Foram documentadas relações de dose-resposta e de concentração sérica-resposta para a hidroxicloroquina, e a administração de uma dose de ataque pode aumentar a taxa de resposta. Apesar de os antimaláricos produzirem uma melhora dos sintomas, não há evidências de que esses compostos possam alterar a lesão óssea da artrite reumatoide nas doses habituais (até 6,4 mg/kg/dia de hidroxicloroquina ou 200 mg/dia de cloroquina). Em geral, são necessários 3 a 6 meses para obter uma resposta. Com frequência, os antimaláricos são usados no tratamento de manifestações cutâneas, serosite e dor articular do lúpus eritematoso sistêmico, sendo também utilizados na síndrome de Sjögren.

Efeitos colaterais

Embora possa ocorrer toxicidade ocular (ver Capítulo 52) com doses de cloroquina acima de 250 mg/dia e com doses de hidroxicloroquina superiores a 6,4 mg/kg/dia, raramente é observada com doses mais baixas. Entretanto, aconselha-se uma monitoração oftalmológica a cada 12 meses. Outros efeitos tóxicos incluem dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, exantema e pesadelos. Esses fármacos parecem ser relativamente seguros durante a gravidez.

CICLOFOSFAMIDA

Mecanismo de ação

A ciclofosfamida é um FARMD sintético. O principal metabólito ativo é a mostarda de fosforamida, que forma ligações cruzadas com o DNA, impedindo a replicação da célula. A ciclofosfamida suprime a função das células T e das células B em 30 a 40%; a supressão das células T correlaciona-se com a resposta clínica nas doenças reumáticas. A farmacocinética e as toxicidades são discutidas no Capítulo 54.

Indicações

A ciclofosfamida mostra-se ativa contra a artrite reumatoide, quando administrada por via oral, em doses de 2 mg/kg/dia, mas não por via intravenosa. É usada regularmente no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, granulomatose de Wegener e outras doenças reumáticas graves.

CICLOSPORINA

Mecanismo de ação

A ciclosporina é um antibiótico peptídico, porém é considerada um FARMD não biológico. Por meio da regulação da transcrição gênica, a ciclosporina inibe a produção de IL-1 e IL-2 e, secundariamente, inibe a interação entre macrófagos e células T, bem como a responsividade das células T (ver Capítulo 55). A função das células B dependente das células T também é afetada.

Farmacocinética

A absorção da ciclosporina é incompleta e um tanto errática, embora uma formulação em microemulsão melhore sua consistência, proporcionando uma biodisponibilidade de 20 a 30%. O suco de pomelo (toranja, *grapefruit*) aumenta a biodisponibilidade do fármaco em até 62%. A ciclosporina é metabolizada pela CYP3A e, consequentemente, está sujeita a numerosas interações medicamentosas (ver Capítulos 55 e 66).

Indicações

A ciclosporina está aprovada para uso na artrite reumatoide e retarda o aparecimento de novas erosões ósseas. A dose habitual é de 3 a 5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas. Relatos empíricos sugerem que a ciclosporina pode ser útil no lúpus eritematoso sistêmico, na polimiosite e dermatomiosite, na granulomatose de Wegener e na artrite crônica juvenil.

Efeitos colaterais

A leucopenia, a trombocitopenia e, em menor grau, a anemia são previsíveis. A ciclosporina em altas doses pode ser

cardiotóxica, podendo ocorrer esterilidade após administração crônica de doses antirreumáticas, particularmente em mulheres. O câncer de bexiga é muito raro, mas sua ocorrência precisa ser investigada, até mesmo cinco anos após a interrupção da ciclosporina.

LEFLUNOMIDA

Mecanismo de ação

A leflunomida, outro FARMD não biológico, sofre rápida conversão, tanto no intestino quanto no plasma, a seu metabólito ativo, o A77-1726. Esse metabólito inibe a di-hidrorotato-desidrogenase, resultando em diminuição na síntese de ribonucleotídeos e na interrupção das células estimuladas na fase G_1 do crescimento celular. Por conseguinte, a leflunomida inibe a liberação das células T e a produção de autoanticorpos pelas células B. Os efeitos secundários incluem aumento do mRNA do receptor de IL-10, diminuição do mRNA do receptor de IL-8 tipo A e redução da ativação do fator nuclear capa B (NF-κB, de *nuclear factor kappa B*) dependente do TNF-α.

Farmacocinética

A leflunomida sofre absorção completa e apresenta meia-vida plasmática média de 19 dias. Acredita-se que seu metabólito ativo, o A77-1726, tenha aproximadamente a mesma meia-vida, estando sujeito à recirculação êntero-hepática. A colestiramina pode intensificar a excreção da leflunomida e aumenta a depuração total em cerca de 50%.

Indicações

A leflunomida é tão efetiva quanto o metotrexato na artrite reumatoide, incluindo inibição da lesão óssea. Em um estudo, o tratamento combinado com metotrexato e leflunomida resultou em uma resposta do ACR20 de 46,2%, em comparação com 19,5% em pacientes tratados apenas com metotrexato.

Efeitos colaterais

Em cerca de 25% dos pacientes tratados com leflunomida, ocorre diarreia, embora apenas cerca de 3 a 5% interrompam o uso do fármaco devido a esse efeito colateral. Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas. Ambos os efeitos podem ser reduzidos com a diminuição da dose de leflunomida. Outros efeitos colaterais associados a esse fármaco incluem alopecia leve, ganho de peso e elevação da pressão arterial. Raramente, ocorrem leucopenia e trombocitopenia. A leflunomida está contraindicada durante a gravidez.

METOTREXATO

O metotrexato, um antimetabólito sintético, é atualmente considerado o FARMD de primeira linha para o tratamento da artrite reumatoide, sendo usado em 50 a 70% dos pacientes. Mostra-se ativo nessa doença, em doses muito mais baixas do que aquelas necessárias para a quimioterapia do câncer (ver Capítulo 54).

Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação do metotrexato nas pequenas doses usadas para o tratamento das doenças reumáticas provavelmente está relacionado com a inibição da aminoimidazolcarboxamida ribonucleotídeo (AICAR) transformilase e da timidilato-sintetase. O AICAR, que se acumula no interior das células, inibe competitivamente a AMP-desaminase, com consequente acúmulo de AMP. O AMP é liberado e sofre conversão extracelular em adenosina, que é um potente inibidor da inflamação. Como consequência, as funções inflamatórias de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos são suprimidas. O metotrexato tem efeitos secundários na quimiotaxia dos polimorfonucleares. Observa-se algum efeito na di-hidrofolato-redutase, o que afeta a função dos linfócitos e dos macrófagos, embora isso não constitua seu principal mecanismo de ação. O metotrexato exerce efeitos inibitórios diretos na proliferação e estimula a apoptose nas células imunes inflamatórias. Além disso, foi também constatado que o fármaco inibe as citosinas pró-inflamatórias ligadas à sinovite reumatoide.

Farmacocinética

Cerca de 70% do fármaco são absorvidos após sua administração oral (ver Capítulo 54). O metotrexato é metabolizado a um metabólito hidroxilado menos ativo. Tanto o composto original quanto o metabólito são poliglutamatados no interior das células, onde permanecem por períodos prolongados. A meia-vida sérica do metotrexato costuma ser de apenas 6 a 9 horas, embora possa se estender por até 24 horas em alguns indivíduos. A concentração aumenta na presença de hidroxicloroquina, que pode reduzir a depuração ou aumentar a reabsorção tubular do metotrexato. Esse fármaco é excretado principalmente na urina, porém até 30% podem ser excretados na bile.

Indicações

Embora o esquema posológico mais comum do metotrexato para o tratamento da artrite reumatoide seja de 15 a 25 mg por semana, observa-se um efeito aumentado com 30 a 35 mg por semana. O fármaco diminui a taxa de aparecimento de novas erosões. As evidências sustentam seu uso na artrite crônica juvenil, e o metotrexato tem sido usado na psoríase, na artrite psoriática, na espondilite ancilosante, na polimiosite, na dermatomiosite, na granulomatose de Wegener, na arterite de células gigantes, no lúpus eritematoso sistêmico e na vasculite.

Efeitos colaterais

Os efeitos tóxicos mais comuns consistem em náuseas e úlceras da mucosa. Além disso, muitos outros efeitos colaterais, como leucopenia, anemia, estomatite, ulcerações gastrintestinais e alopecia, provavelmente resultem da inibição da proliferação celular. Com frequência, ocorre hepatotoxicidade progressiva relacionada com a dose, sob a forma de elevação das enzimas, porém a cirrose é rara (< 1%). A hepatotoxicidade não está relacionada com a concentração sérica de metotrexato. Foi documentada uma rara reação pulmonar semelhante à hipersensibilidade, com dispneia aguda, bem como reações pseudolinfomatosas. A incidência de anormalidades das provas de função GI e hepática pode ser reduzida com o uso de leucovorina 24 horas após cada dose semanal ou com a administração diária de ácido fólico, embora isso possa diminuir a eficácia do metotrexato em cerca de 10%. O fármaco está contraindicado durante a gravidez.

MICOFENOLATO DE MOFETILA

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetila (MMF), um FARMD semissintético, é convertido em ácido micofenólico, a forma ativa do fármaco. O produto ativo inibe a inosina monofosfato desidrogenase, levando à supressão da proliferação dos linfócitos T e B. Distalmente, o fármaco interfere na adesão dos leucócitos às células endoteliais pela inibição da E-selectina, da P-selectina e da molécula de adesão intercelular 1. A farmacocinética e as toxicidades do MMF são discutidas no Capítulo 55.

Indicações

O MMF mostra-se efetivo no tratamento da doença renal causada pelo lúpus eritematoso sistêmico, podendo ser útil no tratamento da vasculite e da granulomatose de Wegener. Embora o MMF ocasionalmente seja utilizado em uma dose de 2 g/dia no tratamento da artrite reumatoide, não existem dados bem controlados sobre sua eficácia nessa doença.

Efeitos colaterais

O MMF está associado a náuseas, dispepsia e dor abdominal. À semelhança da azatioprina, pode causar hepatotoxicidade, embora não esteja associado à hepatotoxicidade febril aguda da azatioprina. O MMF pode causar leucopenia, trombocitopenia e anemia. O fármaco está associado a uma incidência aumentada de infecções. Só raramente tem sido associado a malignidade.

RITUXIMABE

Mecanismo de ação

O rituximabe é um agente biológico, um anticorpo monoclonal quimérico, cujo alvo é o linfócito B CD20 (ver Capítulo 55). Essa depleção ocorre pela citotoxicidade mediada por células e dependente de complemento e pela estimulação da apoptose celular. A depleção dos linfócitos B reduz a inflamação ao diminuir a apresentação de antígenos aos linfócitos T e ao inibir a secreção de citosinas pró-inflamatórias. O rituximabe rapidamente causa depleção das células B periféricas, embora essa depleção não esteja correlacionada com sua eficácia nem com sua toxicidade.

Farmacocinética

O rituximabe é administrado em duas infusões intravenosas de 1.000 mg, com intervalo de duas semanas. A administração pode ser repetida a cada 6 a 9 meses, quando necessário. Os ciclos repetidos permanecem efetivos. O pré-tratamento com glicocorticoides intravenosos, administrados 30 minutos antes da infusão (geralmente 100 mg de metilprednisolona), diminui a incidência e a gravidade das reações à infusão.

Indicações

O rituximabe está indicado para o tratamento da artrite reumatoide moderada a gravemente ativa, em associação a metotrexato para pacientes que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais antagonistas do TNF-α.

Efeitos colaterais

Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem exantema com o primeiro tratamento de 1.000 mg; essa incidência diminui para cerca de 10% com a segunda infusão e diminui progressivamente a cada ciclo posterior de terapia. Em geral, o exantema não exige a interrupção da terapia; todavia, a ocorrência de uma reação urticariforme ou anafilactoide impede o uso de terapia adicional. As imunoglobulinas (particularmente a IgG e a IgM) podem diminuir com ciclos repetidos de terapia, e podem ocorrer infecções, embora não pareçam estar diretamente associadas à diminuição das imunoglobulinas. O rituximabe não tem sido associado à ativação da tuberculose nem à ocorrência de linfomas ou outros tumores (ver Capítulo 55). Outros efeitos colaterais, como eventos cardiovasculares, são raros.

SULFASSALAZINA

Mecanismo de ação

A sulfassalazina, um FARMD sintético, é metabolizada a sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico. A sulfapiridina provavelmente é o componente ativo no tratamento da artrite reumatoide (ao contrário da doença inflamatória intestinal; ver Capítulo 62). Algumas autoridades acreditam que o composto original, a sulfassalazina, também tenha um efeito. No tratamento de pacientes com artrite, observa-se uma redução na produção dos fatores reumatoides IgA e IgM. Foi também documentada uma supressão da resposta das células T à concanavalina, bem como inibição da proliferação das células B *in vitro*. A sulfassalazina ou seus metabólitos *in vitro* inibem a liberação de citosinas inflamatórias, incluindo aquelas produzidas por monócitos e macrófagos, como, por exemplo, IL-1, 6 e 12 e TNF-α. Esses achados sugerem um possível mecanismo para a eficácia clínica da sulfassalazina na artrite reumatoide.

Farmacocinética

Apenas 10 a 20% da sulfassalazina administrada por via oral são absorvidos, embora uma fração sofra recirculação êntero-hepática no intestino, onde o fármaco é reduzido pelas bactérias intestinais, liberando sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (ver Figura 62-8). A sulfapiridina é bem absorvida, enquanto o ácido 5-aminossalicílico permanece não absorvido. Parte da sulfassalazina é excretada em sua forma inalterada na urina, ao passo que a sulfapiridina é excretada após acetilação e hidroxilação hepáticas. A meia-vida da sulfassalazina é de 6 a 17 horas.

Indicações

A sulfassalazina mostra-se efetiva na artrite reumatoide e diminui a progressão radiológica da doença. O fármaco também tem sido usado na artrite crônica juvenil e na espondilite ancilosante e uveíte associada. O esquema habitual é de 2 a 3 g/dia.

Efeitos colaterais

Cerca de 30% dos pacientes em uso de sulfassalazina interrompem a medicação devido à ocorrência de toxicidade. Os efeitos colaterais comuns consistem em náuseas, vômitos, cefaleia e exantema. Além disso, observa-se a presença de anemia hemolítica e metemoglobinemia, embora sua ocorrência seja rara. Em 1 a 5% dos pacientes, ocorre neutropenia, enquanto a trombocitopenia é muito rara. Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de

toxicidade pulmonar e DNA de fita dupla (DNAfd [em inglês, dsDNA, de *double-stranded DNA*]) positivo, porém o lúpus induzido por fármaco é raro. Ocorre infertilidade reversível nos homens, mas a sulfassalazina não afeta a fertilidade das mulheres. O fármaco não parece ser teratogênico.

TOCILIZUMABE

Mecanismo de ação

O tocilizumabe, um anticorpo humanizado mais recente, liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e ligados à membrana e inibe a sinalização mediada pela IL-6 por meio desses receptores. A IL-6 é uma citosina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos de células, incluindo células T, células B, monócitos, fibroblastos e células sinoviais e endoteliais. A IL-6 está envolvida em uma variedade de processos fisiológicos, como ativação das células T, síntese hepática de proteínas de fase aguda e estimulação dos processos inflamatórios envolvidos em doenças como a artrite reumatoide.

Farmacocinética

A meia-vida do tocilizumabe depende da dose, sendo de aproximadamente 11 dias para uma dose de 4 mg/kg e de 13 dias para uma dose de 8 mg/kg. A IL-6 pode suprimir várias isoenzimas CYP450; por conseguinte, a inibição da IL-6 pode restaurar a atividade CYP450 em níveis mais altos. Esse efeito pode ser clinicamente relevante para fármacos que são substratos da CYP450 e apresentam uma janela terapêutica estreita (p. ex., ciclosporina ou varfarina), podendo haver necessidade de um ajuste na dose desses medicamentos.

O tocilizumabe pode ser usado em associação a FARMDs não biológicos ou como monoterapia. A dose inicial recomendada é de 4 mg/kg por via intravenosa, a cada quatro semanas, seguida de um aumento para 8 mg/kg, dependendo da resposta clínica. Além disso, são recomendadas modificações da dose com base em determinadas alterações laboratoriais, elevação das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia.

Indicações

O tocilizumabe está indicado para pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais antagonistas do TNF.

Efeitos colaterais

Foi constatada a ocorrência de infecções graves, incluindo tuberculose, infecções fúngicas, virais e por outros patógenos oportunistas. Deve-se proceder a uma triagem para tuberculose antes de iniciar o uso do tocilizumabe. As reações adversas mais comuns observadas consistiram em infecções das vias respiratórias superiores, cefaleia, hipertensão e elevação das enzimas hepáticas.

Em certas ocasiões, ocorrem neutropenia e diminuição das contagens de plaquetas, e deve-se efetuar uma monitoração dos lipídeos (p. ex., colesterol, triglicerídeos, LDL e HDL). Foi relatada a ocorrência de perfuração GI com o uso do tocilizumabe em pacientes com diverticulite ou utilizando corticosteroides.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL α

As citosinas desempenham um papel central na resposta imune (ver Capítulo 55), bem como na artrite reumatoide. Apesar da expressão de uma ampla variedade de citosinas nas articulações de pacientes com artrite reumatoide, o TNF-α parece ser particularmente importante no processo inflamatório.

O TNF-α afeta a função celular pela ativação de receptores específicos de TNF ligados à membrana ($TNFR_1$, $TNFR_2$). Cinco FARMDs biológicos que interferem no TNF-α foram aprovados para o tratamento da artrite reumatoide e de outras doenças reumáticas (Figura 36-4).

Adalimumabe

A. Mecanismo de ação

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG_1 anti-TNF totalmente humano. Esse composto forma complexos com o

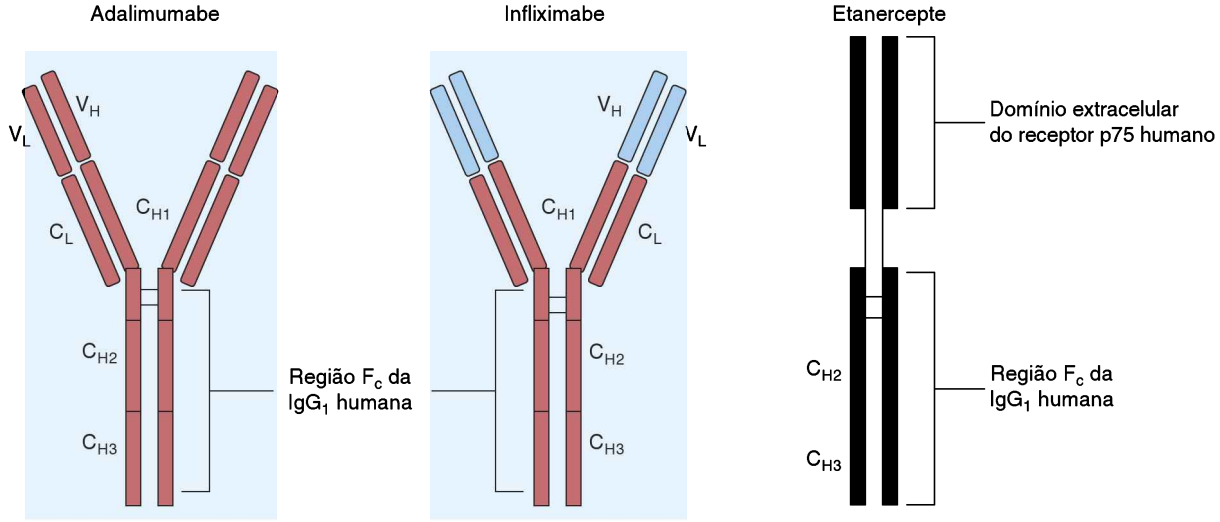


FIGURA 36-4 Estruturas dos antagonistas do TNF-α usados na artrite reumatoide. C_H, cadeia pesada constante; C_L, cadeia leve constante; F_c, região complexa da imunoglobulina; V_H, cadeia pesada variável; V_L, cadeia leve variável. Regiões em vermelho, de origem humana; regiões em azul, de origem murina.

TNF-α solúvel e impede sua interação com os receptores de superfície celular p55 e p75. Isso resulta em infrarregulação da função dos macrófagos e das células T.

B. Farmacocinética

O adalimumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de 10 a 20 dias. Sua depuração diminui em mais de 40% na presença de metotrexato, e a formação de anticorpo antimonoclonal humano diminui quando o metotrexato é administrado concomitantemente. A dose habitual no tratamento da artrite reumatoide é de 40 mg em semanas alternadas; um aumento da resposta pode tornar-se evidente com o esquema semanal de doses mais altas. Na psoríase, são administrados 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 1 e, em seguida, 40 mg em semanas alternadas.

C. Indicações

O adalimumabe está aprovado para o tratamento de artrite reumatoide, espondilite ancilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, psoríase em placas e doença de Crohn. O fármaco diminui a taxa de formação de novas erosões. Mostra-se efetivo como monoterapia e em associação com metotrexato e outros FARMDs.

D. Efeitos colaterais

Juntamente com os outros agentes bloqueadores do TNF-α, verifica-se um aumento no risco de infecções bacterianas e infecção dependente de macrófagos (incluindo tuberculose e outras infecções oportunistas), embora esse risco permaneça muito baixo. Os pacientes devem ser submetidos a triagem para tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento com adalimumabe ou outros fármacos bloqueadores do TNF-α. Não há evidências de aumento na incidência de neoplasias malignas sólidas. Não está claro se a incidência de linfomas aumenta com o uso do adalimumabe. Foi documentada uma baixa incidência de anticorpos anti-DNAfd e anticorpos antinucleares (AANs) recentemente formados quando se utiliza o fármaco, porém o lúpus clínico é extremamente raro. Foram documentados casos raros de leucopenia e vasculite associadas ao uso do adalimumabe.

Certolizumabe

A. Mecanismo de ação

O certolizumabe é um fragmento Fab de anticorpo humanizado recombinante, conjugado a um polietilenoglicol (PEG), com especificidade para o TNF-α humano. O fármaco neutraliza o TNF-α ligado à membrana e solúvel de modo dependente da dose. Além disso, o certolizumabe não contém uma região F_c encontrada em um anticorpo completo e não fixa o complemento nem provoca citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo *in vitro*.

B. Farmacocinética

O certolizumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de 14 dias. A depuração diminui com a redução do peso corporal. O metotrexato não altera a farmacocinética do certolizumabe, mas diminui efetivamente o aparecimento de anticorpos dirigidos contra o certolizumabe. A dose habitual para a artrite reumatoide é de 400 mg inicialmente e nas semanas 2 e 4, seguida de 200 mg em semanas alternadas.

C. Indicações

O certolizumabe está indicado para o tratamento de adultos com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa. Pode ser usado como monoterapia ou em associação a FARMDs não biológicos. Além disso, o certolizumabe foi aprovado para diminuir os sinais e sintomas e manter uma resposta clínica em pacientes adultos com doença de Crohn.

D. Efeitos colaterais

À semelhança de outros bloqueadores do TNF-α, o risco de infecções graves, incluindo tuberculose, infecções fúngicas e por outros patógenos oportunistas, apresenta-se aumentado, sendo necessário monitorar rigorosamente os pacientes. Antes do início do tratamento, deve-se efetuar um teste para tuberculose latente. A associação de linfomas e outros tumores aos bloqueadores do TNF-α como classe, da qual o certolizumabe é um membro, não está totalmente esclarecida.

Etanercepte

A. Mecanismo de ação

O etanercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em dois componentes de receptores p75 solúveis do TNF ligados à porção F_c da IgG_1 humana (Figura 36-4); o fármaco liga-se a moléculas de TNF-α e também inibe a linfotoxina α.

B. Farmacocinética

O etanercepte é administrado por via subcutânea, em uma dose de 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg semanalmente. Na psoríase, são administrados 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguidos de 50 mg semanalmente. O fármaco é absorvido lentamente e alcança uma concentração máxima dentro de 72 horas após sua administração. O etanercepte apresenta uma meia-vida de eliminação sérica média de 4,5 dias. A administração de 50 mg uma vez por semana produz a mesma área sob a curva e concentrações séricas mínimas, em comparação com 25 mg duas vezes por semana.

C. Indicações

O etanercepte foi aprovado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite crônica juvenil, psoríase, artrite psoriática e espondilite ancilosante. Pode ser usado como monoterapia, embora mais de 70% dos pacientes tratados com esse fármaco também utilizem o metotrexato. O etanercepte diminui a taxa de formação de novas erosões em comparação com o metotrexato isoladamente. Também está sendo usado no tratamento de outras síndromes reumáticas, como esclerodermia, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes e sarcoidose.

D. Efeitos colaterais

A incidência de infecções bacterianas aumenta ligeiramente, em particular infecções de tecidos moles e artrite séptica. A ativação da tuberculose latente é menor com o etanercepte do que com outros fármacos bloqueadores do TNF. Todavia, os pacientes devem ser submetidos a triagem para tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento com essa medicação. De forma semelhante, é rara a ocorrência de infecções oportunistas com o uso do etanercepte. Não há aumento na incidência de neoplasias malignas sólidas; entretanto, à semelhança de outros agentes bloqueadores do TNF, é preciso estar atento quanto à possibilidade de desenvolvimento de linfomas (embora sua incidência possa não estar aumentada, em comparação com outros FARMDs ou com a própria artrite reumatoide ativa). Ainda que possam ser encontrados AANs e anticorpos anti-DNAfd em pacientes em uso de etanercepte, esses

achados não contraindicam o uso contínuo do fármaco, se não houver sintomas de lúpus clínico. Em 20 a 40% dos pacientes, ocorrem reações no local de injeção, embora raramente levem à interrupção do tratamento. Verifica-se a presença de anticorpos antietanercepte em até 16% dos pacientes tratados; todavia, esses anticorpos não interferem na eficácia nem indicam uma toxicidade do fármaco.

Golimumabe

A. Mecanismo de ação

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano com alta afinidade pelo TNF-α solúvel e ligado à membrana. O fármaco neutraliza efetivamente os efeitos inflamatórios produzidos pelo TNF-α observados em doenças como a artrite reumatoide.

B. Farmacocinética

O golimumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de aproximadamente 14 dias. O uso concomitante com metotrexato resultou em aumento dos níveis séricos de golimumabe, bem como diminuição de anticorpos antigolimumabe. A dose recomendada é de 50 mg a cada quatro semanas.

C. Indicações

O golimumabe, administrado com metotrexato, está indicado para o tratamento da artrite reumatoide moderada a gravemente ativa em pacientes adultos. O fármaco também está indicado para o tratamento da artrite psoriática e da espondilite ancilosante.

D. Efeitos colaterais

Os bloqueadores do TNF-α, incluindo o golimumabe, aumentam o risco de infecções graves, incluindo tuberculose, infecções fúngicas e por outros patógenos oportunistas. Antes do início do tratamento, deve-se efetuar um teste para tuberculose latente. À semelhança de outros fármacos bloqueadores do TNF-α, existe uma associação potencial com linfomas; todavia, não há qualquer associação a outros tumores sólidos (exceto, possivelmente, câncer de pele não melanótico).

Infliximabe

A. Mecanismo de ação

O infliximabe (Figura 36-4) é um anticorpo monoclonal IgG_1 quimérico (25% de origem murina, 75% de origem humana) que se liga com alta afinidade ao TNF-α solúvel e, possivelmente, ligado à membrana. O mecanismo de ação provavelmente é idêntico ao do adalimumabe.

B. Farmacocinética

O infliximabe é administrado em forma de infusão intravenosa com "indução" nas semanas 0, 2 e 6 e manutenção a cada oito semanas, posteriormente. A dose é de 3 a 10 mg/kg, embora a dose habitual seja de 3 a 5 mg/kg a cada oito semanas. Existe uma relação entre a concentração sérica e o efeito, embora a depuração, em cada caso, exiba uma acentuada variação. A meia-vida terminal é de 9 a 12 dias, sem acúmulo após doses repetidas no intervalo recomendado de oito semanas. Após terapia intermitente, o infliximabe induz a produção de anticorpos antiquiméricos humanos em até 62% dos pacientes. A terapia concomitante com metotrexato diminui acentuadamente a prevalência de anticorpos antiquiméricos humanos.

C. Indicações

O infliximabe está aprovado para uso no tratamento de artrite reumatoide, espondilite ancilosante, artrite psoriática e doença de Crohn. O fármaco está sendo usado em outras doenças, incluindo psoríase, colite ulcerativa, artrite crônica juvenil, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes e sarcoidose. Na artrite reumatoide, o uso de um esquema de infliximabe com metotrexato diminui a formação de novas erosões mais do que o metotrexato como único fármaco durante um período de 12 a 24 meses. Embora seja recomendado o uso concomitante do metotrexato com o infliximabe, vários outros FARMDs, incluindo antimaláricos, azatioprina, leflunomida e ciclosporina, podem ser utilizados como terapia de apoio para esse fármaco. O infliximabe também é usado como monoterapia, embora essa forma não seja aprovada pelos órgãos de regulamentação nem seja aconselhável.

D. Efeitos colaterais

À semelhança de outros fármacos bloqueadores do TNF-α, o infliximabe está associado a uma incidência aumentada de infecções bacterianas, incluindo infecções das vias respiratórias superiores. Como potente inibidor dos macrófagos, esse fármaco pode estar associado a uma ativação da tuberculose latente, e deve-se proceder a uma triagem dos pacientes para tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento. Outras infecções foram documentadas, mas são raras. Não há evidências de um aumento na incidência de neoplasias malignas sólidas, e ainda não foi esclarecido se o infliximabe aumenta a incidência de linfoma. Devido ao relato de síndromes desmielinizantes raras, os pacientes com esclerose múltipla ou com neurouveíte não devem fazer uso desse fármaco. Foram documentados raros casos de leucopenia, hepatite, ativação da hepatite B e vasculite. A incidência de anticorpos anti-DNAfd e AANs positivos apresenta-se aumentada, embora o lúpus eritematoso clínico continue sendo uma condição de ocorrência extremamente rara, e a presença de AANs e anti-DNAfd não contraindique o uso do infliximabe. As reações no local de infusão correlacionam-se com a presença de anticorpos anti-infliximabe, sendo observadas em cerca de 3 a 11% dos pacientes; o uso combinado de anti-histamínicos e agentes H_2-bloqueadores aparentemente impede algumas dessas reações.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

Em um estudo conduzido em 1998, cerca de 50% dos reumatologistas na América do Norte estavam tratando a artrite reumatoide moderadamente agressiva com terapia de combinação; no momento, é provável que o uso de associações de fármacos seja muito maior. Podem-se planejar racionalmente associações de FARMDs com base nos mecanismos complementares de ação e farmacocinética e toxicidade não superpostas.

Quando acrescentados à terapia de apoio com metotrexato, a ciclosporina, a cloroquina, a hidroxicloroquina, a leflunomida, o infliximabe, o adalimumabe, o rituximabe e o etanercepte apresentam uma melhora de sua eficácia. Por outro lado, o uso de azatioprina, auranofina ou sulfassalazina em associação ao metotrexato não resulta em qualquer benefício terapêutico adicional. Em certas ocasiões, têm sido usadas outras associações, incluindo a de ouro intramuscular com hidroxicloroquina.

Embora se possa esperar que a terapia de combinação resulte em maior toxicidade, isso frequentemente não ocorre.

O uso dessa terapia em pacientes que não respondem de modo adequado à monoterapia está se tornando a regra no tratamento da artrite reumatoide.

GLICOCORTICOIDES

A farmacologia geral dos corticosteroides, incluindo seu mecanismo de ação, farmacocinética e outras aplicações, é discutida no Capítulo 39.

Indicações

Os corticosteroides vêm sendo utilizados em 60 a 70% dos pacientes com artrite reumatoide. Seus efeitos são imediatos e notáveis, e esses fármacos têm a capacidade de retardar o aparecimento de novas erosões ósseas. Os corticosteroides podem ser administrados para algumas manifestações extra-articulares graves da artrite reumatoide, como pericardite ou comprometimento ocular, ou durante períodos de exacerbação. Quando a prednisona é necessária como terapia a longo prazo, a dose não deve ultrapassar 7,5 mg ao dia, e deve-se incentivar sua redução gradual. Em geral, a terapia com corticosteroides em dias alternados não é bem-sucedida na artrite reumatoide.

Outras doenças reumáticas para as quais os potentes efeitos anti-inflamatórios desses fármacos podem ser úteis incluem vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, artrite psoriática, arterite de células gigantes, sarcoidose e gota.

Os corticosteroides intra-articulares costumam ser úteis para alívio dos sintomas dolorosos e, quando bem-sucedidos, são preferíveis a um aumento da dose da medicação sistêmica.

Efeitos colaterais

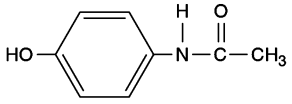
O uso prolongado desses fármacos resulta em efeitos tóxicos graves e incapacitantes, descritos no Capítulo 39. Existem controvérsias quanto à possível ocorrência de muitos desses efeitos colaterais em doses diárias inferiores ao equivalente de 7,5 mg de prednisona, embora muitos especialistas acreditem que a administração de até mesmo 3 a 5 mg/dia possa causar esses efeitos em indivíduos suscetíveis, quando essa classe de fármacos é usada por períodos prolongados.

■ OUTROS ANALGÉSICOS

O paracetamol é um dos fármacos mais importantes utilizados no tratamento da dor leve a moderada, quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório. A fenacetina, um pró-fármaco que é metabolizado a paracetamol, é mais tóxica do que seu metabólito ativo e não apresenta indicação racional.

PARACETAMOL

O paracetamol é o metabólito ativo da fenacetina, sendo responsável por seu efeito analgésico. Trata-se de um inibidor fraco da COX-1 e da COX-2 nos tecidos periféricos, não possuindo efeito anti-inflamatório significativo.



***N*-Acetil-*p*-aminofenol (paracetamol)**

Farmacocinética

O paracetamol é administrado por via oral. A absorção do fármaco está relacionada com a taxa de esvaziamento gástrico, e as concentrações sanguíneas máximas costumam ser alcançadas em 30 a 60 minutos. O paracetamol liga-se levemente às proteínas plasmáticas e é parcialmente metabolizado por enzimas microssomais hepáticas e convertido em sulfato e glicuronídeo de paracetamol, que são farmacologicamente inativos (ver Figura 4-5). Menos de 5% são excretados de modo inalterado. Um metabólito menor, porém altamente reativo (*N*-acetil-*p*-benzoquinona), é importante em grandes doses, visto que é tóxico tanto para o fígado quanto para o rim (ver Capítulo 4). A meia-vida do paracetamol é de 2 a 3 horas e não é relativamente afetada pela função renal. Com o uso de doses tóxicas ou na presença de doença hepática, pode ocorrer um aumento de duas vezes ou mais na meia-vida.

Indicações

Apesar de ser considerado equivalente ao ácido acetilsalicílico como agente analgésico e antipirético, o paracetamol difere pela ausência de propriedades anti-inflamatórias. Esse fármaco não afeta os níveis de ácido úrico e carece de propriedades inibidoras das plaquetas. Ele mostra-se útil no alívio da dor de intensidade leve a moderada, como cefaleia, mialgia, dor pós-parto e outras circunstâncias nas quais o ácido acetilsalicílico é um analgésico efetivo. O paracetamol como única medicação constitui um tratamento inadequado para condições inflamatórias como a artrite reumatoide, embora possa ser usado como adjuvante analgésico da terapia anti-inflamatória. Para a obtenção de uma analgesia leve, o paracetamol é o fármaco preferido para pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico, ou quando os salicilatos são pouco tolerados. Ele é preferível ao ácido acetilsalicílico em pacientes com hemofilia ou com história de úlcera péptica, bem como naqueles em que o ácido acetilsalicílico desencadeia broncospasmo. Ao contrário do ácido acetilsalicílico, o paracetamol não antagoniza os efeitos dos agentes uricosúricos, podendo ser usado concomitantemente com a probenecida no tratamento da gota. É preferido ao ácido acetilsalicílico para crianças com infecções virais.

Efeitos colaterais

Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar, em certas ocasiões, uma discreta elevação das enzimas hepáticas na ausência de icterícia; esse aumento é reversível quando se suspende o fármaco. Com o uso de doses maiores, podem ocorrer tontura, excitação e desorientação. A ingestão de 15 g de paracetamol pode ser fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave, com necrose centrilobular, algumas vezes associada a necrose tubular renal aguda (ver Capítulos 4 e 58). Dados atuais indicam que o paracetamol, em doses de 4 a 6 g, está associado a um aumento nas anormalidades das provas de função hepática. Em geral, não se recomenda o uso de doses acima de 4 g/dia, e uma história de alcoolismo contraindica até mesmo essa dose. Os sintomas iniciais de lesão hepática consistem em náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Ocorreram casos de lesão renal sem lesão hepática, mesmo após a administração de doses habituais de paracetamol. O tratamento é muito menos satisfatório do que aquele para a superdosagem de ácido acetilsalicílico. Além da terapia de suporte, a medida que demonstrou ser de maior utilidade consiste no suprimento de grupos sulfidrílicos, na forma de acetilcisteína, para neutralizar os metabólitos tóxicos (ver Capítulo 58).

A anemia hemolítica e a metemoglobinemia constituem efeitos colaterais muito raros. Não foi constatada a ocorrência de nefrite intersticial nem necrose papilar — que constituem complicações graves da fenacetina —, tampouco ocorreu sangramento GI. É necessário ter cautela em pacientes com qualquer tipo de doença hepática.

Dosagem

A dor aguda e a febre podem ser tratadas efetivamente com 325 a 500 mg, quatro vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores para crianças. Na atualidade, recomenda-se que a dose para adultos não ultrapasse 4 g/dia na maioria dos casos.

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

A gota é uma doença metabólica caracterizada por episódios recorrentes de artrite aguda, devido a depósitos de urato monossódico nas articulações e nas cartilagens. Além disso, podem ocorrer cálculos renais de ácido úrico, tofos e nefrite intersticial. A gota costuma estar associada a níveis séricos elevados de ácido úrico (hiperuricemia), uma substância pouco solúvel, que é o principal produto final do metabolismo das purinas. Na maioria dos mamíferos, a uricase converte o ácido úrico em alantoína mais solúvel; essa enzima está ausente nos seres humanos. Embora os episódios de gota clínica estejam associados à hiperuricemia, a maioria dos indivíduos com hiperuricemia pode nunca desenvolver um quadro clínico em decorrência da deposição de cristais de urato.

O tratamento da gota tem por objetivo aliviar os ataques agudos da doença e evitar episódios recorrentes de gota e litíase de urato. O tratamento da gota aguda baseia-se no conhecimento atual dos eventos fisiológicos que ocorrem nessa doença (Figura 36-5). Os cristais de urato são inicialmente fagocitados por sinoviócitos, que então liberam prostaglandinas, enzimas lisossômicas e IL-1. Atraídos por esses mediadores quimiotáticos, os leucócitos polimorfonucleares migram para o espaço articular e amplificam o processo inflamatório em curso. Nas fases mais avançadas da crise, aparecem números aumentados de fagócitos mononucleares (macrófagos), que ingerem os cristais de urato e liberam mais mediadores da inflamação. Essa sequência de eventos sugere que os agentes mais efetivos para o tratamento da inflamação aguda induzida por cristais de urato consistem em fármacos que suprimem as diferentes fases da ativação dos leucócitos.

Antes do início da terapia crônica de redução do urato para a gota, os pacientes cuja hiperuricemia esteja associada à gota e litíase de urato precisam ser claramente diferenciados dos indivíduos que só apresentam hiperuricemia. A eficácia do tratamento farmacológico a longo prazo no indivíduo assintomático com hiperuricemia ainda não está comprovada. Em alguns casos, os níveis de ácido úrico podem estar elevados até dois desvios-padrão acima da média durante a vida, sem qualquer consequência adversa. Muitos fármacos diferentes já foram usados para o tratamento da gota aguda e crônica. Entretanto, a não adesão a esses fármacos é extremamente comum; foi documentada uma adesão de apenas 26 a 18%, em especial em pacientes mais jovens. Os profissionais de saúde devem estar atentos para a importância da adesão do paciente ao tratamento.

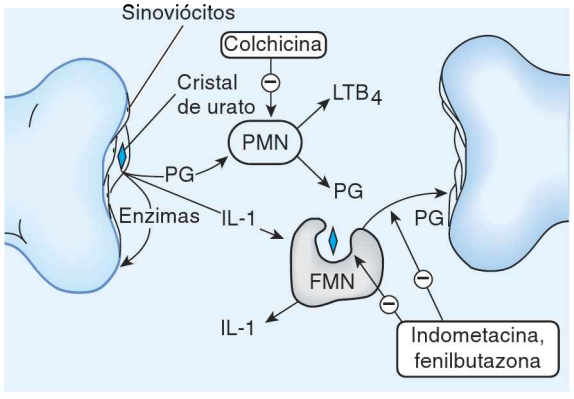
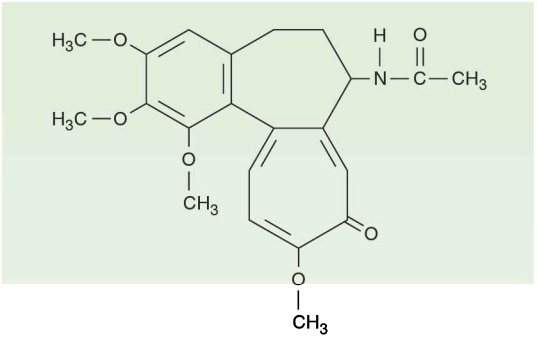


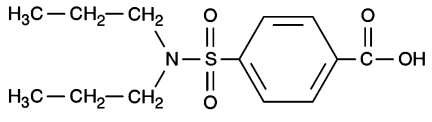
FIGURA 36-5 Eventos fisiopatológicos em uma articulação acometida pela gota. Os sinoviócitos fagocitam os cristais de urato e, a seguir, secretam mediadores da inflamação, que atraem e ativam os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e os fagócitos mononucleares (FMNs) (macrófagos). Os fármacos ativos na gota inibem a fagocitose dos cristais e a liberação de mediadores inflamatórios pelos leucócitos PMNs e macrófagos. PG, prostaglandina; IL-1, interleucina-1; LTB_4, leucotrieno B_4.

COLCHICINA

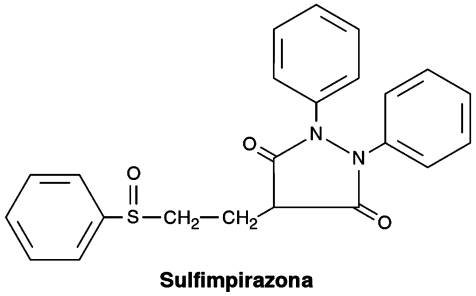
Apesar de os AINEs constituírem, na atualidade, os fármacos de primeira linha para gota aguda, a colchicina foi o principal tratamento durante muitos anos. A colchicina é um alcaloide isolado do açafrão-do-outono, *Colchicum autumnale*. Sua estrutura é apresentada na Figura 36-6.



Colchicina



Probenecida



Sulfimpirazona

FIGURA 36-6 Colchicina e fármacos uricosúricos.

Farmacocinética

A colchicina é absorvida rapidamente após administração oral, alcança níveis plasmáticos máximos dentro de 2 horas e é eliminada com meia-vida sérica de 9 horas. Os metabólitos são excretados no trato intestinal e na urina.

Farmacodinâmica

A colchicina alivia a dor e a inflamação da artrite gotosa em 12 a 24 horas, sem alterar o metabolismo ou a excreção dos uratos e sem exercer outros efeitos analgésicos. O fármaco produz seus efeitos anti-inflamatórios por meio de sua ligação à proteína intracelular, a tubulina, impedindo, assim, a polimerização em microtúbulos e a consequente inibição da migração e fagocitose dos leucócitos. A colchicina também inibe a formação de leucotrieno B_4. Vários dos efeitos colaterais do fármaco são produzidos pela inibição da polimerização da tubulina e da mitose celular.

Indicações

Embora a colchicina seja mais específica no tratamento da gota do que os AINEs, estes últimos [p. ex., indometacina e outros AINEs (exceto o ácido acetilsalicílico)] algumas vezes são usados em seu lugar, devido à diarreia incômoda associada à terapia com colchicina. Na atualidade, esse fármaco é usado entre os ataques (o "período intercrítico") para profilaxia prolongada (em doses pequenas). A colchicina mostra-se efetiva na prevenção das crises de febre aguda do Mediterrâneo e pode exercer leve efeito benéfico na artrite sarcoide e na cirrose hepática. *[Embora tenha sido administrada por via intravenosa, essa via não é mais aprovada pela FDA (2009)].*

Efeitos colaterais

Com frequência, a colchicina provoca diarreia e, em certas ocasiões, pode causar náuseas, vômitos e dor abdominal. Foi também observada a ocorrência de necrose hepática, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada e crises convulsivas. Em raros casos, a colchicina pode provocar queda dos cabelos e depressão da medula óssea, bem como neurite periférica, miopatia e, em algumas ocasiões, morte. Os eventos adversos mais graves têm sido associados à administração intravenosa do fármaco. A superdosagem aguda caracteriza-se por dor de garganta em queimação, diarreia sanguinolenta, choque, hematúria e oligúria. Foi relatada a ocorrência de depressão ascendente fatal do sistema nervoso central. Os cuidados de suporte constituem a base do tratamento.

Dosagem

Na profilaxia (uso mais comum), a dose de colchicina é de 0,6 mg, 1 a 3 vezes ao dia. Para interromper um ataque de gota, a dose inicial tradicional de colchicina tem sido de 0,6 a 1,2 mg, seguida de 0,6 mg a cada duas horas, até obter alívio da dor ou até o aparecimento de náuseas e diarreia. Entretanto, foi constatado que um esquema de 1,2 mg seguido de uma única dose oral de 0,6 mg é tão efetivo quanto a terapia com doses mais altas descrita anteriormente. Houve menos efeitos colaterais com esse esquema de doses mais baixas. Em fevereiro de 2008, a FDA solicitou que as preparações intravenosas contendo colchicina fossem retiradas do mercado nos Estados Unidos, devido a seus efeitos colaterais potencialmente fatais. Por conseguinte, não se recomenda o uso intravenoso do fármaco.

Em julho de 2009, a FDA aprovou a colchicina para o tratamento da gota aguda, permitindo a comercialização de uma marca comercial do medicamento exclusivamente nos Estados Unidos. A colchicina propriamente dita, e não esta marca está disponível em forma genérica em todas as outras partes do mundo.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES NA GOTA

Além de inibir a prostaglandina-sintase, a indometacina e outros AINEs também inibem a fagocitose dos cristais de urato. O ácido acetilsalicílico não é usado, visto que provoca retenção renal de ácido úrico em baixas doses (≤ 2,6 g/dia). É uricosúrico em doses acima de 3,6 g/dia. A indometacina é comumente usada no tratamento inicial da gota, como substituto da colchicina. Para a gota aguda, são administrados 50 mg três vezes ao dia; quando se obtém uma resposta, a dose é reduzida para 25 mg três vezes ao dia, durante 5 a 7 dias.

Todos os outros AINEs, à exceção do ácido acetilsalicílico, dos salicilatos e da tolmetina, têm sido usados com sucesso no tratamento dos episódios gotosos agudos. A oxaprozina, que diminui os níveis séricos de ácido úrico, é teoricamente uma boa escolha, embora não deva ser administrada a pacientes com cálculos de ácido úrico, visto que aumenta a excreção de ácido úrico na urina. Esses agentes parecem ser tão efetivos e seguros quanto os fármacos mais antigos.

FÁRMACOS URICOSÚRICOS

A probenecida e a sulfimpirazona são fármacos uricosúricos empregados para diminuir a reserva corporal de urato em pacientes com gota tofácea ou naqueles que apresentam ataques gotosos cada vez mais frequentes. No paciente que excreta grandes quantidades de ácido úrico, os agentes uricosúricos não devem ser utilizados.

Química

Os fármacos uricosúricos são ácidos orgânicos (Figura 36-6) e, por isso, atuam nos locais de transporte aniônico do túbulo renal (ver Capítulo 15). A sulfimpirazona é um metabólito de um análogo da fenilbutazona.

Farmacocinética

A probenecida é totalmente reabsorvida pelos túbulos renais e metabolizada lentamente, com meia-vida sérica terminal de 5 a 8 horas. A sulfimpirazona ou seu derivado hidroxilado ativo sofrem rápida excreção pelos rins. Mesmo assim, a duração de seu efeito após administração oral é quase tão longa quanto a da probenecida, que é administrada 1 ou 2 vezes ao dia.

Farmacodinâmica

O ácido úrico é livremente filtrado nos glomérulos e, a exemplo de muitos outros ácidos fracos, é também reabsorvido e secretado no segmento médio (S2) do túbulo proximal. Os fármacos uricosúricos — a probenecida, a sulfimpirazona e o ácido acetilsalicílico em grandes doses — afetam esses locais de transporte ativo, com consequente diminuição da reabsorção efetiva de ácido úrico no túbulo proximal. Como o ácido acetilsalicílico em doses abaixo de 2,6 g ao dia provoca retenção efetiva de ácido úrico ao inibir o transportador secretor, ele não deve ser usado para analgesia em pacientes com gota. A secreção de outros

ácidos fracos (p. ex., penicilina) também é diminuída pelos agentes uricosúricos. A probenecida foi originalmente desenvolvida para prolongar os níveis sanguíneos de penicilina.

À medida que a excreção urinária de ácido úrico aumenta, o tamanho do reservatório de urato diminui, embora a concentração plasmática possa não sofrer redução acentuada. Nos pacientes que respondem de modo favorável, ocorre reabsorção dos depósitos tofáceos de urato, com alívio da artrite e remineralização do osso. Com o consequente aumento da excreção de ácido úrico, a predisposição à formação de cálculos renais aumenta em vez de diminuir; por conseguinte, o volume urinário deve ser mantido em nível elevado, e, pelo menos no início do tratamento, o pH da urina deve ser mantido acima de 6,0 por meio de administração de álcali.

Indicações

Deve-se iniciar a terapia uricosúrica em pacientes com gota que apresentam excreção diminuída de ácido úrico, quando o alopurinol ou o febuxostate está contraindicado, ou quando se verifica a presença de tofos. O tratamento não deve ser iniciado antes que tenha decorrido um período de 2 a 3 semanas após um ataque agudo.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais não fornecem uma base para a preferência por um ou outro fármaco uricosúrico. Ambos os ácidos orgânicos provocam irritação GI; todavia, a sulfimpirazona é mais ativa nesse aspecto. Pode ocorrer exantema após o uso de ambos os compostos. Foi constatada a ocorrência de síndrome nefrótica após o uso de probenecida. Tanto a sulfimpirazona quanto a probenecida raramente podem causar anemia aplásica.

Contraindicações e precauções

É essencial manter um grande volume de urina para minimizar a possibilidade de formação de cálculos.

Dosagem

Em geral, a probenecida é iniciada em uma dose de 0,5 g ao dia por via oral, em doses fracionadas, aumentando-se para 1 g ao dia depois de uma semana. A sulfimpirazona é iniciada em uma dose diária de 200 mg por via oral, aumentando-se para 400 a 800 mg ao dia. Deve ser administrada em doses fracionadas, tomadas com alimento para reduzir os efeitos gastrintestinais colaterais.

ALOPURINOL

O tratamento preferido e de assistência-padrão para a gota durante o período entre os episódios agudos é o alopurinol, que diminui a carga corporal total de ácido úrico ao inibir a xantina-oxidase.

Química

A estrutura do alopurinol, um isômero da hipoxantina, é apresentada na Figura 36-7.

Farmacocinética

Após administração oral, ocorre absorção de cerca de 80% do fármaco, cuja meia-vida sérica terminal é de 1 a 2 horas. À semelhança do ácido úrico, o alopurinol é metabolizado pela xantina-oxidase, porém o composto resultante, a aloxantina, conserva a capacidade de inibir a xantina-oxidase e apresenta uma duração de ação longa suficiente para que o alopurinol possa ser administrado apenas uma vez ao dia.

Farmacodinâmica

As purinas da dieta não constituem uma fonte essencial de ácido úrico. Formam-se quantidades importantes de purina a partir de aminoácidos, do formato e do dióxido de carbono no organismo. Os ribonucleotídeos de purina que não são incorporados em ácidos nucleicos e que provêm da degradação desses ácidos são convertidos a xantina ou hipoxantina e oxidados a ácido úrico (Figura 36-7). O alopurinol inibe essa última etapa, resultando em queda dos níveis plasmáticos de urato e diminuição da carga global de urato. Ocorre elevação da xantina e da hipoxantina mais solúveis.

Indicações

O alopurinol com frequência é o fármaco de primeira linha para o tratamento da gota crônica durante o período entre os ataques e tem por objetivo prolongar o período intercrítico. A exemplo

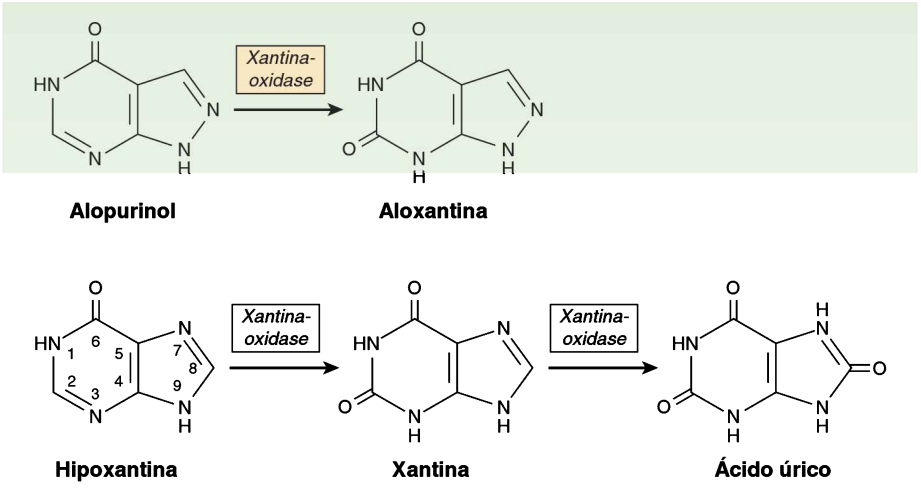


FIGURA 36-7 Inibição da síntese de ácido úrico pelo alopurinol. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 1980.)

dos fármacos uricosúricos, o tratamento é iniciado com a expectativa de que deverá ser mantido por vários anos, talvez por toda a vida. Quando se inicia o alopurinol, a colchicina ou um AINE devem ser usados até que o nível sérico de ácido úrico em estado de equilíbrio dinâmico seja normalizado ou reduzido para menos de 6 mg/dL, e sua administração deve ser continuada por 3 a 6 meses ou até mais, se necessário. Posteriormente, a colchicina ou o AINE podem ser interrompidos com cautela, enquanto a terapia com alopurinol é continuada. Além da gota, o alopurinol também é utilizado como fármaco antiprotozoário (ver Capítulo 52) e está indicado para a prevenção da uricosúria maciça após tratamento de discrasias sanguíneas que, de outro modo, poderiam levar à formação de cálculos renais.

Efeitos colaterais

Ver anteriormente para profilaxia contra um ataque agudo durante o uso inicial do alopurinol, que pode ocorrer em consequência de alterações agudas nos níveis séricos de ácido úrico. Entre os efeitos colaterais, podem ocorrer também intolerância GI, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, neurite periférica e vasculite necrosante, supressão da medula óssea e, raramente, anemia aplásica. Foi relatado o aparecimento de hepatotoxicidade e nefrite intersticial. Em 3% dos pacientes, verifica-se a ocorrência de uma reação cutânea alérgica, caracterizada por lesões maculopapulares pruriginosas. Foram relatados casos isolados de dermatite esfoliativa. Em ocasiões muito raras, o alopurinol liga-se ao cristalino, resultando em cataratas.

Interações e precauções

Quando são administradas purinas quimioterápicas (p. ex., azatioprina) concomitantemente com o alopurinol, é necessária a redução da dose em cerca de 75%. O alopurinol também pode aumentar o efeito da ciclofosfamida. O alopurinol inibe o metabolismo da probenecida e dos anticoagulantes orais e pode aumentar a concentração hepática de ferro. A segurança do fármaco em crianças e durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

Dosagem

A dose inicial de alopurinol é de 100 mg/dia. Deve ser titulada para cima até que o nível sérico de ácido úrico seja inferior a 6 mg/dL; esse nível costuma ser alcançado com 300 mg/dia, porém não se restringe a essa dose. Podem ser necessárias doses altas, de até 800 mg/dia.

Conforme assinalado anteriormente, a colchicina ou um AINE devem ser administrados durante as primeiras semanas de terapia com alopurinol para evitar a ocorrência ocasional de episódios de artrite gotosa.

FEBUXOSTATE

O febuxostate é um inibidor não purínico da xantina-oxidase que foi aprovado pela FDA em fevereiro de 2009.

Farmacocinética

Mais de 80% do febuxostate são absorvidos após a administração oral. Com uma concentração máxima do fármaco alcançada em cerca de uma hora e uma meia-vida de 4 a 18 horas, sua administração em uma única dose ao dia é efetiva. O febuxostate é extensamente metabolizado no fígado. Todo o fármaco e seus metabólitos inativos aparecem na urina, embora menos de 5% sejam excretados em sua forma inalterada.

Farmacodinâmica

O febuxostate é um inibidor potente e seletivo da xantina-oxidase, diminuindo assim a formação de xantina e de ácido úrico, sem afetar outras enzimas envolvidas na via metabólica das purinas ou das pirimidinas. Nos estudos clínicos conduzidos, o febuxostate, em uma dose diária de 80 ou 120 mg, foi mais efetivo do que o alopurinol, em uma dose-padrão diária de 300 mg, para reduzir os níveis séricos de urato. O efeito de redução dos níveis de urato foi comparável, independente da causa patogênica da hiperuricemia — produção excessiva ou excreção deficiente.

Indicações

O febuxostate está aprovado em doses de 40, 80 ou 120 mg para o tratamento da hiperuricemia crônica em pacientes com gota. Embora tenha demonstrado ser mais efetivo do que o alopurinol como terapia para reduzir os níveis de urato, a dose de alopurinol foi limitada a 300 mg ao dia, não refletindo, dessa maneira, os verdadeiros esquemas posológicos usados na prática clínica. No momento, a equivalência das doses de alopurinol e de febuxostate ainda não é conhecida.

Efeitos colaterais

À semelhança do alopurinol, o tratamento profilático com colchicina ou com um AINE deve ser instituído no início da terapia para evitar exacerbações da gota. Os eventos colaterais mais frequentes relacionados com o tratamento consistem em anormalidades da função hepática, diarreia, cefaleia e náuseas. O febuxostate parece ser bem tolerado em pacientes com história de intolerância ao alopurinol. Não parece haver um risco aumentado de eventos cardiovasculares.

Dosagem

A dose inicial recomendada de febuxostate é de 40 mg ao dia. Devido à preocupação quanto a possíveis eventos cardiovasculares nos estudos clínicos originais de fase 3, a FDA só aprovou as doses de 40 e 80 mg. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal, visto que o fármaco é altamente metabolizado a um metabólito inativo pelo fígado.

PEGLOTICASE

A pegloticase é a terapia mais recente para redução dos níveis de urato, tendo sido aprovada pela FDA em setembro de 2010 para o tratamento da gota crônica refratária.

Química

A pegloticase é uma uricase recombinante de mamífero, fixada de modo covalente ao metoxipolietilenoglicol (mPEG) para prolongar a meia-vida circulante e diminuir a resposta imunogênica.

Farmacocinética

A pegloticase é um fármaco intravenoso de ação rápida que produz um declínio máximo dos níveis de ácido úrico em 24 a 72 horas. A meia-vida sérica varia de 6,4 a 13,8 dias. Vários estudos demonstraram uma depuração mais precoce da PEG-uricase (11 dias, em média), devido a uma resposta humoral, em comparação com indivíduos que não apresentam anticorpos contra a PEG-uricase (16,1 dias, em média).

Farmacodinâmica

A enzima urato-oxidase, que está ausente nos seres humanos e em alguns primatas superiores, converte o ácido úrico em alantoína.

Esse produto é altamente solúvel e pode ser facilmente eliminado pelos rins. Foi constatado que a pegloticase mantém baixos níveis de urato por um período de até 21 dias, em doses de 4 a 12 mg, possibilitando a administração IV a cada duas semanas.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns consistem em reações à infusão e exacerbação da gota (particularmente nos primeiros três meses de tratamento). Podem ocorrer nefrolitíase, artralgia, espasmo muscular, cefaleia, anemia e náuseas. Outros efeitos colaterais menos frequentes observados incluem infecção das vias respiratórias superiores, edema periférico, infecção do trato urinário e diarreia. Existe alguma preocupação quanto à ocorrência de anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, devido à formação de peróxido de hidrogênio pela uricase; por esse motivo, deve-se evitar o uso da pegloticase nesses casos. Muitos pacientes exibem uma resposta imune à pegloticase. A presença de anticorpos está associada a uma redução da meia-vida circulante, perda da resposta, com consequente elevação dos níveis plasmáticos de urato, e maior taxa de reações à infusão. A monitoração dos níveis plasmáticos de ácido úrico, com níveis crescentes indicando produção de anticorpos, possibilita a administração mais segura do fármaco e a observação de sua eficácia.

Dosagem

A dose recomendada de pegloticase é de 8 mg IV, a cada duas semanas. Conforme observado para outros fármacos que reduzem os níveis de urato, os pacientes devem iniciar uma profilaxia contra exacerbações agudas da gota (com colchicina) enquanto se inicia a terapia com pegloticase.

GLICOCORTICOIDES

Os corticosteroides algumas vezes são usados no tratamento da gota sintomática grave por via intra-articular, sistêmica ou subcutânea, dependendo da intensidade da dor e do grau de inflamação.

A prednisona é o corticosteroide oral mais comumente usado. A dose recomendada é de 30 a 50 mg/dia, durante 1 a 2 dias, com redução gradual no decorrer de 7 a 10 dias. Se o paciente não for capaz de tomar medicações orais, pode-se administrar uma injeção intra-articular de acetonida de triancinolona de 10 mg (pequenas articulações), 30 mg (punho, tornozelo e cotovelo) e 40 mg (joelho).

INIBIDORES DA INTERLEUCINA-1

Os fármacos cujo alvo é a via da IL-1, como anacinra, canacinumabe e rilonacepte, estão sendo investigados para o tratamento da gota. Embora os dados disponíveis sejam limitados, esses fármacos podem ser uma opção promissora para o tratamento da gota aguda em pacientes com contraindicações ou que sejam refratários aos tratamentos tradicionais, como AINE e/ou colchicina. Um estudo recente sugere que o canacinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-1β totalmente humano, pode produzir alívio rápido e duradouro da dor, em uma dose de 150 mg por via subcutânea. Essas medicações também estão sendo avaliadas como terapia para a prevenção das exacerbações da gota enquanto se inicia a terapia de redução dos níveis de urato.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Ácido acetilsalicílico
Oral (regular, com revestimento entérico, tamponado): comprimidos de 81, 165, 325, 500, 650, 800 mg; comprimidos de liberação programada ou prolongada de 81, 650, 800 mg
Retal: supositórios de 120, 200, 300, 600 mg

Ácido mefenâmico
Oral: cápsulas de 250 mg

Bronfenaco
Oftálmico: solução a 0,09%

Celecoxibe
Oral: cápsulas de 50, 100, 200, 400 mg

Cetoprofeno
Oral: comprimidos de 12,5 mg; cápsulas de 25, 50, 75 mg; cápsulas de liberação prolongada de 100, 150, 200 mg

Cetorolaco trometamina
Oral: comprimidos de 10 mg
Parenteral: 15, 30 mg/mL para injeção IM
Oftálmico: solução a 0,4 e 0,5%

Diclofenaco
Oral: comprimidos de 50 mg; comprimidos de liberação tardia de 25, 50, 75 mg; comprimidos de liberação prolongada de 100 mg
Oftálmico: solução a 0,1%

Diflunisal
Oral: comprimidos de 500 mg

Etodolaco
Oral: cápsulas de 200, 300 mg; comprimidos de 400, 500 mg; comprimidos de liberação prolongada de 400, 500, 600 mg

Fenoprofeno
Oral: cápsulas de 200, 300 mg; comprimidos de 600 mg

Flurbiprofeno
Oral: comprimidos de 50, 100 mg
Oftálmico: solução a 0,03%

Ibuprofeno
Oral: comprimidos de 100, 200, 400, 600, 800 mg; comprimidos mastigáveis de 50, 100 mg; cápsulas de 200 mg; suspensão de 100 mg/2,5 mL, 100 mg/5 mL; gotas de 40 mg/mL

Indometacina
Oral: cápsulas de 25, 50 mg; cápsulas de liberação prolongada de 75 mg; suspensão de 25 mg/5 mL
Retal: supositórios de 50 mg

Meclofenamato de sódio
Oral: cápsulas de 50, 100 mg

Meloxicam
Oral: comprimidos de 7,5, 15 mg; suspensão de 7,5/5 mL

Nabumetona
Oral: comprimidos de 500, 750 mg

Naproxeno
Oral: comprimidos de 200, 220, 250, 375, 500 mg; comprimidos de liberação controlada de 375, 550 mg; comprimidos de liberação lenta de 375, 500; suspensão de 125 mg/5 mL

Oxaprozina
Oral: comprimidos, cápsulas de 600 mg

Piroxicam
Oral: cápsulas de 10, 20 mg

Salicilato de colina
Oral: líquido de 870 mg/5 mL

Salicilato de magnésio
Oral: comprimidos de 545, 600 mg; cápsulas de 467, 500, 580 mg

Salicilato de sódio
Oral: comprimidos de revestimento entérico de 325, 650 mg

Salsalato, ácido salicilsalicílico
Oral: comprimidos de 500, 750 mg; cápsulas de 500 mg

Sulindaco
Oral: comprimidos de 150, 200 mg

Suprofeno
Tópico: solução oftálmica a 1%

Tiossalicilato de sódio
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IM

Tolmetina
Oral: comprimidos de 200, 600 mg; cápsulas de 400 mg

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

Abatacepte
Parenteral: 250 mg/frasco liofilizado para reconstituição para injeção IV

Adalimumabe
Parenteral: 40 mg/0,8 mL para injeção subcutânea

Auranofina
Oral: cápsulas de 3 mg

Aurotioglicose
Parenteral: suspensão de 50 mg/mL para injeção

Certolizumabe
Parenteral: 200 mg de pó para solução para injeção subcutânea

Ciclofosfamida: ver Capítulo 54

Ciclosporina: ver Capítulo 55

Etanercepte
Parenteral: 50 mg/mL, 25 mg de pó para injeção subcutânea

Golimumabe
Parenteral: 50 mg por solução de 0,5 mL para injeção subcutânea

Infliximabe
Parenteral: 100 mg de pó para infusão IV

Leflunomida
Oral: comprimidos de 10, 20, 100 mg

Metotrexato
Oral: embalagens com comprimidos de 2,5 mg; comprimidos de 5; 7,5; 10; 15 mg

Micofenolato de mofetila: ver Capítulo 55

Penicilamina
Oral: cápsulas de 125, 250 mg; comprimidos de 250 mg

Rituximabe
Parenteral: 10 mg/mL para infusão IV

Sulfassalazina
Oral: comprimidos de 500 mg; comprimidos de liberação lenta de 500 mg

Tiomalato sódico de ouro
Parenteral: 50 mg/mL para injeção

Tocilizumabe
Parenteral: concentrado de 20 mg/mL para administração IV

PARACETAMOL

Paracetamol
Oral: comprimidos de 160, 325, 500, 650 mg; comprimidos mastigáveis de 80 mg; pílulas de 160, 500, 650 mg; cápsulas de 325, 500 mg; elixir de 80, 120, 160 mg/5 mL; elixir de 500 mg/15 mL; solução de 80 mg/1,66 mL, 100 mg/mL
Retal: supositórios de 80, 120, 125, 300, 325, 650 mg

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

Alopurinol
Oral: comprimidos de 100, 300 mg

Colchicina
Oral: comprimidos de 0,6 mg

Febuxostate
Oral: comprimidos de 40, 80 mg

Pegloticase
Parenteral: solução de 8 mg/mL para infusão IV

Probenecida
Oral: comprimidos 500 mg

Sulfimpirazona
Oral: comprimidos de 100 mg; cápsulas de 200 mg

REFERÊNCIAS

Anti-inflamatórios não esteroides

Bombardier C et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520.

Chan FK et al.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002;347:2104.

Clevers H: Colon cancer—Understanding how NSAIDs work. N Engl J Med 2006;354:761.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD: Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325:619.

FitzGerald GA: COX-2 in play at the AHA and FDA. Trends Pharmacol Sci 2007;28:303.

Furst DE et al.: Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multi-center, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002;29:436.

Knijff-Dutmer EA et al.: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41:458.

Lago P et al.: Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2002;161:202.

Laine L et al.: Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. Gastroenterology 2003;124:288.

Moran EM: Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002;21:193.

Niccoli L, Bellino S, Cantini F: Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:201.

Ray WA et al.: COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071.
Rovensky J et al.: Treatment of knee osteoarthritis with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. Drugs Exp Clin Res 2001;27:209.
Vane J, Botting R: Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J 1987;1:89

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença e glicocorticoides

Bongartz T et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA 2006;295:2275.
Cronstein B: How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol 2010:28(Suppl 61):S21.
Emery P et al.: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;60(8):2272.
Emery P et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516.
Furst DE: Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. Drugs 1990;39:19.
Genovese MC et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114.
Keystone E et al.: Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008;59:785.
Kremer J: Toward a better understanding of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1370.
Plosker G, Croom K: Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2006;65:1825.
Scott DL, Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006;355:704.
Smolen J et al.: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis 2009;68:797.
Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW: Abatacept: A costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1245.
Weinblatt M et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. Arthritis Rheum 2003;48(1):35.

Fármacos usados na gota

Becker MA et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450.
Getting SJ et al.: Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:2765.
Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C: Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: Renaissance half a century after the discovery of allopurinol. Pharmacol Rev 2006;58:87.
Schumacher HR: Febuxostat: A non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:893.
So A et al.: A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9:R28.
Wallace SL, Singer JZ: Systemic toxicity associated with intravenous administration of colchicine—Guidelines for use. J Rheumatol 1988;15:495.

Geral

Hellman DB, Imboden JB Jr: Arthritis and musculoskeletal disorders. In: McPhee ST, Papadakis MA (editors). *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 2011. McGraw-Hill, 2011.

Outros analgésicos

Chandrasekharan NV et al.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13926.
Styrt B, Sugarman B: Antipyresis and fever. Arch Intern Med 1990; 150:1589.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente teve um bom controle dos sintomas durante um ano; todavia, no momento, está com uma exacerbação prolongada, indicando, provavelmente, um agravamento da doença (e não apenas uma exacerbação temporária). Além dos achados físicos e da determinação dos reagentes de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa, seria aconselhável obter radiografias das mãos e dos pés para documentar a possível ocorrência de lesão articular. Pressupondo o achado de lesão, a conduta apropriada seria uma associação de FARMDs não biológicos (p. ex., sulfassalazina e hidroxicloroquina) ou o acréscimo de um medicamento biológico, geralmente um inibidor do TNF. O acompanhamento deve ser feito a cada 1 a 3 meses para avaliar a resposta e a toxicidade. Os efeitos colaterais que exigem cautela consistem em risco aumentado de infecção, possível aparecimento de linfoma e, raramente, anormalidades hematológicas ou das provas de função hepática. É importante ressaltar a necessidade de acompanhamento rigoroso, incluindo mudança das medicações a cada 3 a 6 meses até a obtenção de um controle total da doença.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO

VII

Fármacos endócrinos

CAPÍTULO

37

Hormônios hipotalâmicos e hipofisários

Susan B. Masters, Ph.D., e Stephen M. Rosenthal, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um menino de três anos de idade [altura de 85 cm, –3 desvios-padrão (DPs), peso de 13 kg, aproximadamente 10º percentil] apresenta baixa estatura. A revisão da história pregressa e da tabela de crescimento demonstra peso e comprimento ao nascer normais, porém com queda progressiva da velocidade de crescimento em relação à faixa normal para a idade a partir dos seis meses. O exame físico revela baixa estatura e obesidade generalizada discreta. O exame genital mostra testículos descidos, porém pequenos, e comprimento do pênis de –2 DPs. A avaliação laboratorial demonstra uma deficiência de hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*) e retardo da idade óssea de 18 meses. O paciente inicia a reposição com GH humano recombinante, em uma dose de 40 mcg/kg/dia, por via subcutânea. Depois de um ano de tratamento, a velocidade de crescimento aumentou de 5 para 11 cm/ano. Como o GH estimula o crescimento nas crianças? Que outras deficiências hormonais são sugeridas pelo exame físico do paciente? Que outra suplementação hormonal provavelmente será necessária neste caso?

O controle do metabolismo, do crescimento e da reprodução é mediado por uma combinação dos sistemas neural e endócrino localizados no hipotálamo e na hipófise. A hipófise, cujo peso é de cerca de 0,6 g, repousa na base do cérebro, na sela túrcica óssea, próximo ao quiasma óptico e aos seios cavernosos. A hipófise é constituída por um lobo anterior (adenoipófise) e por um lobo posterior (neuro-hipófise) (Figura 37-1). A glândula está conectada ao hipotálamo sobrejacente por um pedículo de fibras neurossecretoras e vasos sanguíneos, incluindo um sistema venoso porta, que drena o hipotálamo e irriga a adenoipófise. O sistema venoso porta transporta pequenos hormônios reguladores (Figura 37-1, Tabela 37-1) do hipotálamo para a adenoipófise. Os hormônios do lobo posterior da hipófise são sintetizados no hipotálamo e transportados pelas fibras neurossecretoras do pedículo hipofisário até o lobo posterior, a partir do qual são liberados na circulação.

Os fármacos que reproduzem ou que bloqueiam os efeitos dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários têm aplicações farmacológicas em três áreas principais: (1) como terapia de reprodução para estados de deficiência hormonal; (2) como antagonistas no tratamento de doenças causadas pela produção excessiva de hormônios hipofisários; e (3) como ferramentas diagnósticas para a identificação de várias anormalidades endócrinas.

■ HORMÔNIOS DA ADENOIPÓFISE E SEUS REGULADORES HIPOTALÂMICOS

Todos os hormônios produzidos pela adenoipófise, à exceção da prolactina (PRL), são componentes essenciais dos sistemas hormonais, onde regulam a produção de hormônios e de fatores autócrinos-parácrinos pelas glândulas endócrinas e outros tecidos periféricos. Nesses sistemas, a secreção do hormônio

hipofisário é controlada por um ou mais hormônios hipotalâmicos. Cada sistema ou eixo hipotálamo-hipófise-glândula endócrina proporciona múltiplas oportunidades para a complexa regulação neuroendócrina do crescimento, do desenvolvimento, do metabolismo e da função reprodutora.

RECEPTORES DOS HORMÔNIOS ADENOIPOFISÁRIOS E HIPOTALÂMICOS

Os hormônios da adenoipófise podem ser classificados em grupos de acordo com a estrutura hormonal e os tipos de receptores que eles ativam. O **hormônio do crescimento** (**GH**) e a **prolactina**, que consistem em hormônios proteicos de cadeia simples com homologia significativa, formam um desses grupos. Ambos os hormônios ativam receptores da superfamília JAK/STAT (ver Capítulo 2). Três hormônios hipofisários — o **hormônio estimulante da tireoide** (**TSH**, de *thyroid-stimulating hormone*, **tireotropina**), o **hormônio folículo-estimulante** (**FSH**, de *follicle-stimulating hormone*) e o **hormônio luteinizante** (**LH**, de *luteinizing hormone*) — são proteínas diméricas que ativam receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 2). O TSH, o FSH e o LH compartilham uma cadeia α comum. Suas cadeias β, apesar de exibirem alguma semelhança entre si, diferem o suficiente para conferir especificidade aos receptores. Por fim, o **hormônio adrenocorticotrópico** (**ACTH**, de *adrenocorticotropic hormone*), um peptídeo simples clivado de um precursor maior, que também contém o peptídeo β-endorfina (ver Capítulo 31), representa a terceira categoria. À semelhança do TSH, LH e FSH, o ACTH atua por meio de um receptor acoplado à proteína G. Uma característica singular do receptor de ACTH (também conhecido como receptor de melanocortina 2) consiste na presença de uma proteína transmembrana, a proteína acessória do receptor de melanocortina 2, que é essencial para o trânsito e a sinalização normais do receptor de ACTH.

ACRÔNIMOS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico (corticotropina)
CRH	Hormônio de liberação da corticotropina
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio de liberação do hormônio do crescimento
GnRH	Hormônio de liberação das gonadotropinas
hCG	Gonadotropina coriônica humana
hMG	Gonadotropina menopáusica humana
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
LH	Hormônio luteinizante
PRL	Prolactina
rhGH	Hormônio do crescimento humano recombinante
SST	Somatostatina
TRH	Hormônio de liberação da tireotropina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide (tireotropina)

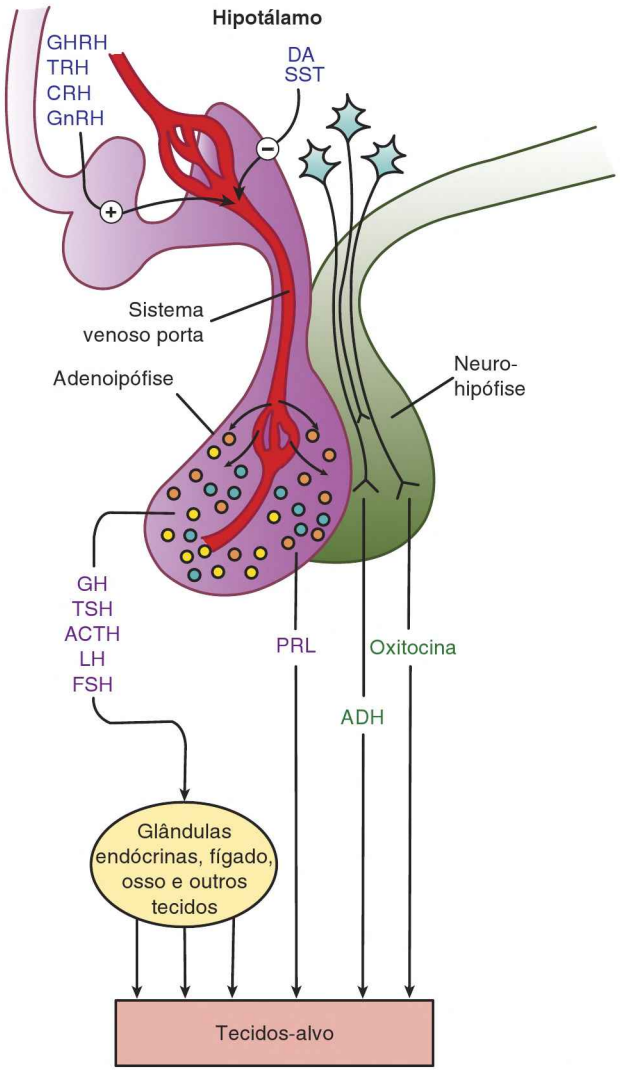


FIGURA 37-1 Sistema endócrino hipotalâmico-hipofisário. À exceção da PRL, os hormônios liberados pela adenoipófise estimulam a produção de hormônios por uma glândula endócrina periférica, o fígado, ou outros tecidos. A PRL e os hormônios liberados da neuro-hipófise (vasopressina e oxitocina) atuam diretamente sobre os tecidos-alvo. Os fatores hipotalâmicos regulam a liberação dos hormônios adenoipofisários. ACTH, adrenocorticotropina; ADH, hormônio antidiurético, de *antidiuretic hormone* (vasopressina); CRH, hormônio de liberação da corticotropina; DA, dopamina; FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; GHRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; GnRH hormônio de liberação das gonadotropinas; LH, hormônio luteinizante; PRL, prolactina; SST, somatostatina; TRH, hormônio de liberação da tireotropina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

O TSH, o FSH, o LH e o ACTH compartilham semelhanças na regulação de sua liberação pela hipófise. Cada um desses hormônios encontra-se sob o controle de um peptídeo hipotalâmico distinto, que estimula sua produção, atuando sobre receptores acoplados à proteína G (Tabela 37-1). A liberação do TSH é regulada pelo **hormônio de liberação da tireotropina** (**TRH**, de *thyrotropin-releasing hormone*), enquanto a liberação do LH e do FSH (conhecidos, em seu conjunto, como gonadotropinas) é estimulada por pulsos de **hormônio de liberação das gonadotropinas** (**GnRH**, de *gonadotropin-releasing hormone*). A liberação de ACTH é estimulada pelo **hormônio de liberação**

TABELA 37-1 Relações entre os hormônios ou mediadores do hipotálamo, da adenoipófise e dos órgãos-alvo

Hormônio adenoipofisário	Hormônio hipotalâmico	Órgão-alvo	Hormônio ou mediador do órgão-alvo primário
Hormônio do crescimento (GH, somatotropina)	Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) (+) Somatostatina (–)	Fígado, osso, músculo, rim e outros	Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)
Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	Hormônio de liberação da tireotropina (TRH) (+)	Tireoide	Tiroxina, tri-iodotironina
Adrenocorticotropina (ACTH)	Hormônio de liberação da corticotropina (CRH) (+)	Córtex da suprarrenal	Cortisol
Hormônio folículo-estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)	Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) (+)[2]	Gônadas	Estrogênio, progesterona, testosterona
Prolactina (PRL)	Dopamina (–)	Mama	—

[1] Todos esses hormônios atuam por receptores acoplados à proteína G, exceto o GH e a PRL, que atuam pelos receptores JAK/STAT.

[2] O GnRH endógeno, que é liberado em pulsos, estimula a liberação de LH e FSH. Quando administrados de modo contínuo como fármacos, o GnRH e seus análogos inibem a liberação de LH e de FSH.

(+), estimulador; (–), inibidor.

da corticotropina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*). Uma importante característica reguladora compartilhada por esses quatro hormônios estruturalmente relacionados reside no fato de que todos eles e seus respectivos fatores de liberação hipotalâmicos são submetidos a uma regulação inibitória por retroalimentação pelos hormônios cuja produção eles controlam. A produção de TSH e de TRH é inibida pelos dois hormônios essenciais da tireoide, a tiroxina e a tri-iodotironina (ver Capítulo 38). A produção de gonadotropinas e do GnRH é inibida pelo estrogênio e pela progesterona nas mulheres e pela testosterona e por outros androgênios nos homens. A produção de ACTH e de CRH é inibida pelo cortisol. A regulação por retroalimentação é crítica para o controle fisiológico da função tireoidiana, corticossuprarrenal e gonádica, sendo também importante nos tratamentos farmacológicos que afetam esses sistemas.

O controle hormonal hipotalâmico do GH e da PRL difere dos sistemas reguladores para o TSH, o FSH, o LH e o ACTH. O hipotálamo secreta dois hormônios que regulam o GH; o **hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH**, de *growth hormone-releasing hormone*) estimula a produção de GH, enquanto o peptídeo **somatostatina (SST)** inibe a produção de GH. O GH e seu principal mediador periférico, o **fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1**, de *insulin-like growth factor-1*), também exercem um efeito de retroalimentação, inibindo a liberação de GH. A produção de PRL é inibida pela catecolamina dopamina, que atua pelo subtipo D_2 de receptores de **dopamina**. O hipotálamo não produz um hormônio capaz de estimular especificamente a secreção de PRL, embora o TRH possa estimulá-la, particularmente quando as concentrações de TRH estão elevadas na presença de hipotireoidismo primário.

Enquanto todos os hormônios hipofisários e hipotalâmicos descritos anteriormente estão disponíveis para uso nos seres humanos, apenas alguns têm importância clínica. Devido à maior facilidade de administrar hormônios das glândulas endócrinas-alvo ou seus análogos sintéticos, os hormônios hipotalâmicos e hipofisários relacionados (TRH, TSH, CRH, ACTH, GHRH) raramente são usados para tratamento. Alguns deles, como o ACTH, são utilizados para exames complementares especializados. Esses agentes, que estão descritos nas Tabelas 37-2 e 37-3, não serão mais discutidos neste capítulo. Por outro lado, o GH, a SST, o LH, o FSH, o GnRH e a dopamina ou análogos desses hormônios são comumente usados e serão descritos a seguir.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (SOMATOTROPINA)

O GH, um dos hormônios da adenoipófise, é necessário durante a infância e a adolescência para se atingir a estatura normal do adulto; além disso, exerce efeitos importantes durante toda a vida pós-natal sobre o metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos, bem como sobre a massa corporal magra e a densidade óssea. Seus efeitos de promoção do crescimento são mediados, principalmente, pelo **IGF-1** (também conhecido como **somatomedina C**). Os indivíduos com deficiência congênita ou adquirida de GH durante a infância ou a adolescência não conseguem

TABELA 37-2 Usos clínicos dos hormônios hipotalâmicos e seus análogos

Hormônio hipotalâmico	Usos clínicos
Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)	Usado raramente como teste diagnóstico para suficiência de GH e GHRH
Hormônio de liberação da tireotropina (TRH, protirelina)	Pode ser usado para o diagnóstico das deficiências de TRH ou TSH
Hormônio de liberação da corticotropina (CRH)	Usado raramente para diferenciar a doença de Cushing da secreção de ACTH ectópico
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)	Pode ser usado em pulsos no tratamento da infertilidade causada por deficiência de GnRH Análogos são utilizados em formulações de ação longa para inibir a função gonádica em crianças com puberdade precoce, em alguns adolescentes puberais precoces com variante transexual/sexual (para bloquear puberdade endógena), em homens com câncer de próstata e mulheres submetidas à tecnologia de reprodução assistida (TRA), ou em mulheres que necessitam de supressão ovariana para um distúrbio ginecológico
Dopamina	Agonistas da dopamina (p. ex., bromocriptina, cabergolina) são utilizados no tratamento da hiperprolactinemia

TABELA 37-3 Usos diagnósticos do hormônio estimulante da tireoide e da adrenocorticotropina

Hormônio	Uso diagnóstico
Hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotropina)	Em pacientes que foram tratados cirurgicamente para o carcinoma da tireoide, para investigar a possibilidade de recidiva por cintigrafia corporal total com I^{131} estimulada por TSH e determinação dos níveis séricos de tireoglobulina
Adrenocorticotropina (ACTH)	Em pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal, seja ela central (deficiência de CRH/ACTH) ou periférica (deficiência de cortisol), particularmente em casos com suspeita de hiperplasia suprarrenal congênita. (Ver Figura 39-1 e Capítulo 39)

alcançar a altura prevista do adulto e apresentam um aumento desproporcional da gordura corporal e diminuição da massa muscular. Os adultos com deficiência de GH também exibem massa corporal magra desproporcionalmente baixa.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

O GH é um peptídeo de 191 aminoácidos, com duas pontes sulfidrilas. A estrutura do hormônio assemelha-se à da PRL. No passado, o GH medicinal era isolado das hipófises de cadáveres humanos. Entretanto, foi constatado que essa forma de GH era contaminada por príons passíveis de causar doença de Creutzfeldt-Jakob. Por esse motivo, essa forma não é mais usada. A **somatotropina**, a forma recombinante do GH, tem uma sequência de 191 aminoácidos, que é idêntica à forma nativa predominante do GH humano.

B. Absorção, metabolismo e excreção

O GH endógeno circulante tem uma meia-vida de 20 a 25 minutos e é predominantemente depurado pelo fígado. O GH humano recombinante (rhGH, de *recombinant human growth hormone*) é administrado por via subcutânea, 6 a 7 vezes por semana. Os níveis máximos são alcançados em 2 a 4 horas, e verifica-se a persistência de níveis sanguíneos ativos durante cerca de 36 horas.

Farmacodinâmica

O GH medeia seus efeitos por meio de receptores de superfície celular da superfamília de receptores de citosinas JAK/STAT. O GH possui dois sítios de ligação distintos para o receptor de GH. A dimerização de dois receptores de GH é estimulada por uma única molécula de GH e ativa cascatas de sinalização mediadas por tirosinocinases JAK associadas a receptor e STATs (ver Capítulo 2). O GH exerce efeitos complexos no crescimento, na composição corporal e no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos. Os efeitos de promoção do crescimento são mediados principalmente por um aumento da produção de IGF-1. Grande parte do IGF-1 circulante é produzida no fígado. O GH também estimula a produção de IGF-1 no osso, na cartilagem, no músculo, no rim e em outros tecidos, onde desempenha papéis autócrinos ou parácrinos. O GH estimula o crescimento longitudinal do osso até o fechamento das epífises — quase no final da puberdade. Tanto em crianças quanto em adultos, o GH exerce efeitos anabólicos no músculo e efeitos catabólicos nas células adiposas, desviando o equilíbrio da massa corporal para um aumento da massa muscular e uma redução da adiposidade. Os efeitos diretos e indiretos do GH no metabolismo dos carboidratos são mistos, em parte pelo fato de que o GH e o IGF-1 possuem efeitos opostos na sensibilidade à insulina. O GH diminui a sensibilidade à insulina, resultando em hiperinsulinemia discreta, enquanto o IGF-1 exerce efeitos semelhantes à insulina no transporte da glicose. Em pacientes que não são capazes de responder ao GH, devido a uma grave resistência ao GH (causada por mutações dos receptores de GH, mutações de sinalização pós-receptor de GH ou anticorpos anti-GH), a administração de IGF-1 humano recombinante pode causar hipoglicemia, em virtude de seus efeitos semelhantes aos da insulina.

Farmacologia clínica

A. Deficiência de hormônio do crescimento

A deficiência de GH pode ter uma base genética, estar associada a síndromes com defeito de desenvolvimento na linha média (p. ex., displasia septo-óptica) ou ser adquirida em consequência de lesão da hipófise ou do hipotálamo por traumatismo (incluindo parto de nádegas ou traumático), tumores intracranianos, infecção, processos infiltrativos ou hemorrágicos ou irradiação. Os recém-nascidos com deficiência isolada de GH apresentam um tamanho normal por ocasião do nascimento, visto que o crescimento pré-natal não depende do GH. Por outro lado, o IGF-1 é essencial para o crescimento pré-natal e pós-natal normal. Por meio de mecanismos que ainda não estão bem elucidados, a expressão do IGF-1 e o crescimento pós-natal tornam-se dependentes do GH durante o primeiro ano de vida. Na infância, a deficiência de GH costuma surgir na forma de baixa estatura, frequentemente com adiposidade leve. Outro sinal precoce de deficiência de GH é a hipoglicemia, devido à ação não oposta da insulina, à qual as crianças de pouca idade são particularmente sensíveis. Em geral, os critérios empregados para o diagnóstico de deficiência de GH incluem: (1) velocidade de crescimento subnormal para a idade e (2) resposta subnormal dos níveis séricos de GH após estimulação com pelo menos dois secretagogos do GH. A prevalência de deficiência de GH é de cerca de 1:5.000. A terapia com rhGH permite que muitas crianças com baixa estatura devido à deficiência de GH alcancem a estatura normal do adulto.

No passado, acreditava-se que os adultos com deficiência de GH não apresentavam uma síndrome significativa. Entretanto, estudos mais detalhados sugeriram que os adultos com deficiência de GH com frequência apresentam obesidade generalizada, redução da massa muscular, astenia e diminuição do débito cardíaco. Foi constatado que os adultos com deficiência de GH que foram tratados com o hormônio apresentam uma regressão de muitas dessas manifestações.

B. Tratamento de pacientes pediátricos de baixa estatura com hormônio do crescimento

Embora a melhora mais notável do crescimento seja observada em pacientes com deficiência de GH, o GH exógeno exerce algum efeito na altura de crianças com baixa estatura devido a outros fatores distintos da deficiência de GH. O GH foi aprovado para várias condições (Tabela 37-4) e tem sido usado experimentalmente ou sem indicação na bula para muitas outras. A **síndrome de Prader-Willi** é uma doença genética autossômica dominante, associada à deficiência do crescimento, obesidade e intolerância aos carboidratos. Em crianças com síndrome de

TABELA 37-4 Usos clínicos do hormônio do crescimento humano recombinante

Objetivo terapêutico primário	Condição clínica
Crescimento	Parada do crescimento em pacientes pediátricos associada a:
	Deficiência de hormônio do crescimento
	Insuficiência renal crônica pré-transplante
	Síndrome de Noonan
	Síndrome de Prader-Willi
	Deficiência do gene contendo o *homeobox* de baixa estatura (SHOX)
	Síndrome de Turner
	Pequeno para a idade gestacional, com ausência de recuperação até os dois anos
	Baixa estatura idiopática
Melhora do estado metabólico, aumento da massa corporal magra, sensação de bem-estar	Deficiência de hormônio do crescimento em adultos
Aumento da massa corporal magra, do peso corporal e da resistência física	Consumpção em pacientes com infecção pelo HIV
Melhora da função gastrintestinal	Síndrome do intestino curto em pacientes que também estejam recebendo suporte nutricional especializado

Prader-Willi e deficiência do crescimento, o tratamento com GH diminui a gordura corporal e aumenta a massa corporal magra, o crescimento linear e o consumo de energia.

Foi constatado também que o tratamento com GH tem notável efeito benéfico na estatura final de meninas com **síndrome de Turner** (cariótipo 45 X e variantes). Nos estudos clínicos conduzidos, foi constatado que o tratamento com GH aumenta a altura final de meninas com essa síndrome em 10 a 15 cm. Como as pacientes com síndrome de Turner também apresentam ovários rudimentares ou ausência dos ovários, o GH deve ser criteriosamente associado a esteroides gonádicos para se alcançar a altura máxima. Outras condições de parada do crescimento para as quais o tratamento com GH está aprovado pela FDA incluem insuficiência renal crônica em paciente pediátrico pré-transplante e lactente pequeno para a idade gestacional por ocasião do nascimento, em que a altura da criança permanece mais de 2 DPs abaixo da norma aos dois anos.

Uma aplicação controversa do GH, porém aprovada, consiste no tratamento de crianças com **baixa estatura idiopática** (BEI). Esses pacientes constituem uma população heterogênea, tendo em comum o fato de não apresentarem qualquer causa identificável para a baixa estatura. Algumas autoridades definiram de modo arbitrário a BEI clinicamente como uma altura de pelo menos 2,25 DPs abaixo da norma para crianças da mesma idade e uma improbabilidade de alcançar uma altura na idade adulta que seja menor que 2,25 do desvio-padrão abaixo da norma. Nesse grupo de crianças, a terapia com GH durante muitos anos resulta em aumento médio da altura adulta de 4 a 7 cm, com custo de 5.000 a 40.000 dólares por ano. As questões complexas envolvidas na relação custo-risco-benefício desse uso do GH são importantes, visto que, nos Estados Unidos, estima-se que 400.000 crianças preencham os critérios diagnósticos de BEI.

O tratamento de crianças com baixa estatura deve ser efetuado por especialistas com experiência na administração do GH. As necessidades de doses de GH variam com a condição que está sendo tratada, e as crianças com deficiência de GH costumam ser as que apresentam maior resposta. As crianças precisam ser observadas rigorosamente quanto à redução da velocidade de crescimento, o que pode indicar a necessidade de aumento da dose ou a possibilidade de fusão das epífises ou de problemas intercorrentes, como hipotireoidismo ou desnutrição.

Outros usos do hormônio do crescimento

O GH afeta muitos sistemas de órgãos e também tem um efeito anabólico final. Foi testado em várias das condições associadas a um estado catabólico grave, e seu uso foi aprovado para o tratamento da consumpção em pacientes com Aids. Em 2004, o GH foi aprovado para o tratamento de pacientes com síndrome do intestino curto, que dependem de nutrição parenteral total (NPT). Após ressecção ou derivação intestinal, o intestino funcional remanescente em muitos pacientes sofre uma extensa adaptação para possibilitar uma absorção adequada de nutriente. Entretanto, outros pacientes não conseguem se adaptar de modo adequado e desenvolvem uma síndrome de má-absorção. Em animais de laboratório, foi constatado que o GH aumenta o crescimento do intestino e melhora sua função. Os benefícios do tratamento com GH em pacientes com síndrome do intestino curto e dependentes de NPT foram, em sua maior parte, de curta duração nos estudos clínicos publicados até o momento. O GH é administrado com glutamina, que também possui efeitos tróficos na mucosa intestinal.

O GH é um componente popular de programas de "antienvelhecimento". Normalmente, os níveis séricos de GH declinam com o envelhecimento; os programas sustentam que a injeção de GH ou a administração de fármacos que supostamente aumentam a liberação de GH constituem medicamentos efetivos antienvelhecimento. Essas alegações são, em grande parte, infundadas. Por outro lado, estudos realizados em camundongos e no nematódeo *C. elegans* demonstraram claramente que os análogos do GH humano e o IGF-1 *reduzem* de modo consistente o tempo de sobrevida, enquanto a ocorrência de mutações com perda de função nas vias de sinalização do GH e de análogos do IGF-1 prolonga a sobrevida. O GH também é usado por atletas para obter um suposto aumento da massa muscular e do desempenho atlético. Esse hormônio é uma das substâncias proibidas pelo Comitê Olímpico.

Embora o GH exerça efeitos importantes no metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos e na massa corporal magra, ele não parece constituir um alvo direto proveitoso para o empenho no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da obesidade. Entretanto, alguns dos sistemas hormonais e neuroendócrinos que regulam a secreção de GH estão sendo investigados como possíveis alvos para fármacos antiobesidade (ver Quadro: Tratamento da obesidade).

Em 1993, a FDA aprovou o uso do hormônio do crescimento bovino recombinante (rbGH, de *recombinant bovine growth hormone*) no gado leiteiro para aumentar a produção de leite. Embora o consumo do leite e da carne provenientes de vacas tratadas com rbGH pareça seguro, esses animais apresentam maior incidência de mastite, o que pode aumentar o uso de antibióticos e resultar em maiores resíduos de antibióticos no leite e na carne.

Tratamento da obesidade[1]

Diz-se que os países desenvolvidos estão passando por uma "epidemia de obesidade". Essa declaração baseia-se em estatísticas que mostram que, nos Estados Unidos, por exemplo, 30 a 40% da população estão acima do peso ideal, e que o excesso de peso (particularmente a gordura abdominal) com frequência está associado à **síndrome metabólica** e a um risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes. Como o comportamento alimentar é uma expressão de processos endócrinos, neurofisiológicos e psicológicos, a prevenção e o tratamento da obesidade são complexos. Não é surpreendente que haja considerável interesse tanto científico quanto financeiro no desenvolvimento de fármacos para o tratamento desse distúrbio.

Embora a obesidade possa ser definida como um excesso de tecido adiposo, ela atualmente é quantificada pelo índice de massa corporal (IMC), calculado da seguinte maneira: IMC = peso (em quilogramas)/altura^2 (em metros). Usando esta medida, o IMC normal é definido em um valor de 18,5 a 24,9; o sobrepeso é definido por um IMC de 25 a 29,9; a obesidade, por um IMC de 30 a 39,9; e a obesidade mórbida (i.e., com risco muito alto), por um IMC ≥ 40. Alguns indivíduos com musculatura muito desenvolvida podem apresentar um IMC acima de 25, sem qualquer excesso de gordura; entretanto, a escala do IMC correlaciona-se, em geral, com o grau de obesidade e risco.

Embora a causa da obesidade possa ter sua definição simplificada como um aporte energético (calorias dietéticas) maior do que o gasto energético (metabolismo em repouso mais exercício físico), a fisiologia do controle do peso é, na realidade, extremamente complexa, e a fisiopatologia da obesidade ainda está pouco elucidada. Muitos hormônios e mecanismos neuronais regulam o consumo (apetite, saciedade), o processamento (absorção, conversão em gordura, glicogênio, etc.) e o gasto energético (termogênese, trabalho muscular). A existência de um grande número de hormônios que reduzem o apetite aparentemente parece propiciar muitos alvos para a terapia farmacológica de redução do peso; entretanto, apesar das pesquisas intensivas, nenhuma terapia farmacológica disponível conseguiu manter uma perda de mais de 10% por um ano. Além disso, os aspectos sociais e psicológicos da alimentação constituem influências poderosas que são independentes ou apenas parcialmente dependentes dos mecanismos fisiológicos de controle. Em contrapartida, a cirurgia bariátrica (de redução do peso) produz facilmente uma perda duradoura de peso de 10 a 40%. Além disso, a cirurgia que transpõe o estômago e a parte superior do intestino delgado (mas não a banda gástrica restritiva simples) reverte rapidamente alguns aspectos da síndrome metabólica, mesmo antes da ocorrência de uma perda significativa de peso. Entretanto, até mesmo uma perda de peso de 5 a 10% está associada a uma redução da pressão arterial e melhora do controle glicêmico.

Há cerca de 15 anos, os supressores do apetite mais populares e mais bem-sucedidos eram agonistas dos receptores $5HT_2$ não seletivos: a fenfluramina e a dexfenfluramina. Em associação com a fentermina, eram moderadamente efetivos. Todavia, foi constatado que esses fármacos provocam hipertensão pulmonar e defeitos das valvas cardíacas e, consequentemente, foram retirados do mercado.

Os fármacos mais antigos ainda disponíveis nos Estados Unidos e em alguns outros países incluem a fenilpropanolamina, a benzfetamina, anfetamina, metanfetamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol e fendimetrazina. Todos esses fármacos simulam a anfetamina e são supressores do apetite no sistema nervoso central (SNC); em geral, apenas são úteis nas primeiras semanas de terapia. Sua toxicidade é significativa e inclui hipertensão arterial (com risco de hemorragia cerebral) e tendência à adição.

O orlistate é o único fármaco não anfetamínico atualmente aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade. Dois outros fármacos que foram intensamente estudados estão relacionados na Tabela 37-5. Os estudos clínicos e os relatos de estudos de fase 4 sugerem que o orlistate é moderadamente efetivo para a duração da terapia (até um ano) e provavelmente mais seguro do que os fármacos que simulam as anfetaminas. Entretanto, ele não produz uma perda de peso de mais de 5 a 10%. A sibutramina foi comercializada durante vários anos, porém foi retirada do mercado, devido a evidências crescentes de toxicidade cardiovascular. A lorcaserina foi objeto de estudo intenso em 2010 e foi submetida à aprovação pela FDA, a qual foi negada com base em considerações de segurança e eficiência inadequadas.

Devido à baixa eficácia dos fármacos listados na Tabela 37-5, as pesquisas continuam intensivamente. Devido à redundância dos mecanismos fisiológicos envolvidos no controle do peso corporal, é provável que seja necessária uma polifarmácia atuando em múltiplas vias para a obtenção de sucesso.

[1] Com a contribuição de B.G. Katzung.

Toxicidade e contraindicações

As crianças em geral toleram bem o tratamento com GH. Os efeitos colaterais são relativamente raros e consistem em pseudotumor cerebral, deslizamento da epífise da cabeça do fêmur, progressão da escoliose, edema, hiperglicemia e risco aumentado de asfixia em pacientes com obesidade grave portadores da síndrome de Prader-Willi e obstrução das vias respiratórias superiores ou apneia do sono. As pacientes com síndrome de Turner correm risco aumentado de otite média durante o tratamento com GH. Em crianças com deficiência de GH, a avaliação periódica dos outros hormônios da adenoipófise pode revelar deficiências concomitantes, que também exigem tratamento (p. ex., com hidrocortisona, levotiroxina ou hormônios gonádicos). Ocorreram pancreatite, ginecomastia e crescimento de nevos em pacientes tratados com GH. Os adultos tendem a apresentar mais efeitos adversos durante a terapia com esse hormônio. O edema periférico, as mialgias e as artralgias (em especial nas mãos e nos punhos) ocorrem comumente, porém regridem com a redução da dose. Pode ocorrer síndrome do túnel do carpo. O tratamento com GH aumenta a atividade de isoformas do citocromo P450, podendo reduzir os níveis séricos de fármacos metabolizados

TABELA 37-5 Novos fármacos antiobesidade e seus efeitos

	Orlistate	Sibutramina	Lorcaserina
Órgão-alvo	Intestino	SNC	SNC (periférico?)
Molécula-alvo	Inibidor da lipase GI	Inibidor do TRSE e do TRNE	Agonista seletivo do receptor 5-HT_{2C}
Mecanismo de ação	Reduz a absorção de gorduras, visto que os triglicerídeos não são clivados	Reduz o apetite	Reduz o apetite
Toxicidade	GI: flatulência, esteatorreia, incontinência fecal	Taquicardia, hipertensão, infarto	Cefaleia; tumorigênese em ratos
Dose	130 mg 3 vezes/dia	10-15 mg/dia	10-20 mg/dia
Disponibilidade	De venda livre	Prescrição; retirada do mercado em 2010	Aprovação NDA negada pela FDA

SNC, sistema nervoso central; GI, gastrintestinal; TRSE, transportador de recaptação de serotonina; TRNE, transportador de recaptação de norepinefrina (noradrenalina).

por esse sistema enzimático (ver Capítulo 4). Não foi observado qualquer aumento na incidência de neoplasias malignas entre pacientes que receberam terapia com GH; todavia, o tratamento com esse hormônio está contraindicado para os pacientes com neoplasia maligna ativa reconhecida. Raramente, pode ocorrer retinopatia proliferativa. O tratamento de pacientes em estado crítico com GH parece *aumentar* a mortalidade.

MECASERMINA

Um pequeno número de crianças com parada do crescimento apresenta grave deficiência de IGF-1 que não responde ao GH exógeno. As causas incluem mutações no receptor de GH e na via de sinalização desse receptor, anticorpos neutralizantes contra o GH e defeitos do gene do IGF-1. Em 2005, a FDA aprovou duas formas de IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1, de *recombinant human IGF-1*) para o tratamento da deficiência grave de IGF-1 que não responde ao GH: a mecasermina e o rinfabato de mecasermina. A mecasermina consiste apenas em rhIGF-1, enquanto o rinfabato de mecasermina é um complexo de rhIGF-1 e da proteína-3 de ligação do rhIGF (rhIGFBP-3, de *rhIGF-binding protein-3*). Essa proteína de ligação aumenta significativamente a meia-vida circulante do rhIGF-1. Em condições normais, a maioria do IGF-1 está ligada à IGFBP-3, que é produzida principalmente pelo fígado sob o controle do GH. O rinfabato de mecasermina atualmente não está disponível nos Estados Unidos. A mecasermina é administrada por via subcutânea, 2 vezes ao dia, em uma dose inicial recomendada de 0,04 a 0,08 mg/kg, que é aumentada semanalmente, até alcançar uma dose máxima de 0,12 mg/kg 2 vezes ao dia.

O efeito colateral mais importante observado com o uso da mecasermina consiste em hipoglicemia. Para evitá-la, as instruções para prescrição indicam o consumo de uma refeição ou lanche contendo carboidratos 20 minutos antes ou depois da administração do fármaco. Vários pacientes apresentaram hipertensão intracraniana e elevação assintomática das enzimas hepáticas.

ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

A necessidade de antagonistas do GH provém da tendência das células produtoras de GH (somatotropos) na adenoipófise de formar tumores secretores de GH. Os adenomas hipofisários ocorrem mais comumente em adultos. Nesses indivíduos, os adenomas secretores de GH provocam **acromegalia**, que se caracteriza por crescimento anormal da cartilagem e do tecido ósseo, bem como de muitos órgãos, incluindo pele, músculo, coração, fígado e trato gastrintestinal. A acromegalia afeta adversamente os sistemas esquelético, muscular, cardiovascular, respiratório e metabólico. Quando ocorre adenoma secretor de GH antes do fechamento das epífises dos ossos longos, ele resulta em uma rara condição, o **gigantismo**. Os pequenos adenomas secretores de GH podem ser tratados com antagonistas do GH. Esses agentes incluem análogos da SST e agonistas do receptor de dopamina, que reduzem a produção de GH, e o novo antagonista do receptor de GH, o **pegvisomanto**, que impede que o hormônio ative as vias de sinalização de GH. Os adenomas hipofisários de maior tamanho produzem maiores quantidades de GH e também podem comprometer a função visual e a função do SNC ao exercer compressão sobre as estruturas cerebrais vizinhas. Esses adenomas são tratados com cirurgia transesfenoidal ou radiação.

Análogos da somatostatina

A SST, um peptídeo de 14 aminoácidos (Figura 37-2), é encontrada no hipotálamo, em outras partes do SNC, no pâncreas e em outros locais do trato gastrintestinal. A SST inibe a liberação de GH, TSH, glucagon, insulina e gastrina.

A SST exógena é rapidamente depurada da circulação, com meia-vida inicial de 1 a 3 minutos. O rim parece desempenhar um importante papel no metabolismo e na excreção desse hormônio.

A SST tem utilidade terapêutica limitada, em virtude de sua curta duração de ação e de seus múltiplos efeitos em inúmeros sistemas secretores. Foram desenvolvidos diversos análogos da SST de ação mais longa, que conservam a atividade biológica. A **octreotida**, o análogo da SST mais usado (Figura 37-2), é

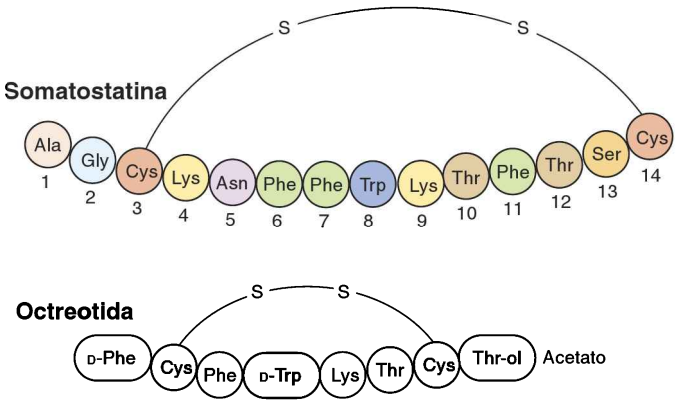


FIGURA 37-2 Em cima: sequência de aminoácidos da SST. **Embaixo**: sequência do análogo sintético, a octreotida.

45 vezes mais potente do que a SST na inibição da liberação de GH, porém apenas duas vezes mais potente em seu efeito de reduzir a secreção de insulina. Em virtude desse efeito relativamente reduzido nas células β do pâncreas, raramente ocorre hiperglicemia durante o tratamento. A meia-vida de eliminação plasmática da octreotida é de cerca de 80 minutos, ou seja, 30 vezes mais longa que a da SST.

A octreotida, em doses de 50 a 200 mcg administradas por via subcutânea a cada oito horas, diminui os sintomas causados por uma variedade de tumores secretores de hormônio: acromegalia; síndrome carcinoide; gastrinoma; glucagonoma; nesidioblastose; síndrome de diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria (WDHA, de *watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria*), e diarreia diabética. A cintigrafia para os receptores de SST, que utiliza octreotida marcada radioativamente, mostra-se útil na localização de tumores neuroendócrinos que apresentam receptores de SST e também ajuda a prever a resposta à terapia com octreotida. A octreotida também tem utilidade no controle agudo do sangramento de varizes esofágicas.

A suspensão de acetato de octreotida de ação longa injetável é uma formulação de microesferas de liberação lenta, sendo instituída somente após ser comprovada a eficiência e a tolerância de um breve ciclo de octreotida de ação mais curta. As injeções nos músculos glúteos alternadamente são repetidas a intervalos de quatro semanas, em doses de 20 a 40 mg.

Os efeitos adversos da terapia com octreotida incluem náusea, vômitos, cólicas abdominais, flatulência e esteatorreia com evacuações volumosas. Podem ocorrer sedimento biliar e cálculos biliares depois de seis meses de terapia em 20 a 30% dos pacientes. Entretanto, a incidência anual de cálculos biliares sintomáticos é de cerca de 1%. Os efeitos cardíacos consistem em bradicardia sinusal (25%) e distúrbios de condução (10%). É comum a ocorrência de dor no local da injeção, particularmente com a suspensão de octreotida de ação longa. Pode ocorrer deficiência de vitamina B_{12} com o uso prolongado da octreotida.

Uma formulação de ação longa de **lanreotida**, outro análogo octapeptídico da SST, foi aprovada pela FDA, em 2007, para o tratamento da acromegalia. A lanreotida parece exercer efeitos comparáveis aos da octreotida, com redução dos níveis de GH e normalização das concentrações de IGF-1.

Pegvisomanto

O pegvisomanto é um antagonista dos receptores de GH usado no tratamento da acromegalia. Trata-se do derivado polietilenoglicol (PEG) de um GH mutante, o B2036. À semelhança do GH nativo, o pegvisomanto possui dois sítios de ligação para o receptor de GH. Entretanto, um dos sítios de ligação do receptor de GH do pegvisomanto exibe afinidade aumentada pelo receptor de GH, enquanto o segundo sítio de ligação tem afinidade reduzida. Essa afinidade diferencial pelo receptor possibilita a ocorrência da etapa inicial (dimerização do receptor de GH), porém bloqueia as alterações de conformação necessárias para a transdução de sinais. O pegvisomanto é um antagonista do receptor de GH menos potente do que o B2036, porém a peguilação diminui sua depuração e melhora sua eficiência clínica global. Quando o pegvisomanto foi administrado por via subcutânea a 160 pacientes com acromegalia, diariamente, durante 12 meses ou mais, houve uma queda dos níveis séricos de IGF-1 para a faixa normal em 97%; em dois pacientes, ocorreu crescimento dos tumores hipofisários secretores de GH, e dois outros pacientes tiveram aumentos das enzimas hepáticas.

GONADOTROPINAS (HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE E HORMÔNIO LUTEINIZANTE) E GONADOTROPINA CORIÔNICA HUMANA

As gonadotropinas são produzidas por um único tipo de célula hipofisária, o gonadotropo. Esses hormônios desempenham funções complementares no processo reprodutor. Nas mulheres, a principal função do FSH consiste em dirigir o desenvolvimento dos folículos ovarianos. Tanto o FSH quanto o LH são necessários para a esteroidogênese ovariana. No ovário, o LH estimula a produção de androgênios pelas células da teca na fase folicular do ciclo menstrual, enquanto o FSH estimula a conversão dos androgênios em estrogênios pelas células da granulosa. Na fase lútea do ciclo menstrual, a produção de estrogênio e de progesterona encontra-se primariamente sob o controle do LH no início e, a seguir, se ocorrer gravidez, sob o controle da gonadotropina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*). A hCG é uma proteína placentária quase idêntica ao LH; suas ações são mediadas por receptores de LH.

Nos homens, o FSH constitui o principal regulador da espermatogênese, enquanto o LH é o principal estímulo para a síntese de testosterona nas células de Leydig. O FSH ajuda a manter concentrações locais altas de androgênio na vizinhança dos espermatozoides em desenvolvimento ao estimular a síntese da proteína de ligação dos androgênios nas células de Sertoli. O FSH também estimula a conversão da testosterona em estrogênio pelas células de Sertoli.

O FSH, o LH e a hCG estão disponíveis em várias formas farmacêuticas. São usados nos casos de infertilidade para estimular a espermatogênese nos homens e induzir a ovulação nas mulheres. Sua aplicação clínica mais comum consiste na hiperestimulação controlada na ovulação, que constitui a base das TRAs, como a fertilização *in vitro* (FIV, ver adiante).

Química e farmacocinética

Todos os três hormônios — FSH, LH e hCG — são heterodímeros que compartilham uma cadeia α, além de uma cadeia β distinta que confere especificidade para os receptores. As cadeias β da hCG e do LH são quase idênticas, e esses dois hormônios são utilizados de modo intercambiável. Todas as preparações de gonadotropinas são administradas por injeção subcutânea ou intramuscular, geralmente em uma base diária. As meias-vidas variam de acordo com a preparação e a via de administração por injeção de 10 a 40 horas.

A. Menotropinas

O primeiro produto comercial de gonadotropinas foi extraído da urina de mulheres na pós-menopausa, que contém uma substância com propriedades semelhantes ao FSH (porém com 4% da potência do FSH) e uma substância semelhante ao LH. Esse extrato purificado de FSH e de LH é conhecido como **menotropinas** ou gonadotropinas menopáusicas humanas (**hMGs**, de *human menopausal gonadotropins*).

B. Hormônio folículo-estimulante

Dispõe-se de três formas de FSH purificado. A **urofolitropina**, também conhecida como uFSH, é uma preparação purificada de FSH humano extraído da urina de mulheres na pós-menopausa. Praticamente toda a atividade de LH foi removida por

uma forma de cromatografia de imunoatividade que utiliza anticorpos anti-hCG. Dispõe-se também de duas formas recombinantes de FSH **(rFSH)**: a **folitropina** α e a **folitropina** β. As sequências de aminoácidos desses dois produtos são idênticas à do FSH humano. Essas preparações diferem entre si e da urofolitropina na composição das cadeias laterais de carboidrato. As preparações de rFSH apresentam meia-vida mais curta do que aquelas derivadas da urina humana, porém estimulam a secreção de estrogênio com eficiência semelhante e, em alguns estudos, até mesmo de maneira mais eficiente. As preparações de rFSH são de custo consideravelmente mais alto.

C. Hormônio luteinizante

A **lutropina** α, a forma recombinante do LH humano, foi introduzida nos Estados Unidos em 2004. Quando administrada por injeção subcutânea, apresenta meia-vida de cerca de 10 horas. A lutropina foi aprovada apenas para uso em associação com a folitropina α para estimular o desenvolvimento folicular em mulheres inférteis com deficiência profunda de LH. Não foi aprovada para uso com outras preparações de FSH, nem para estimular o surto de LH endógeno necessário para completar o desenvolvimento folicular e desencadear a ovulação.

D. Gonadotropina coriônica humana

A hCG é produzida pela placenta humana e excretada na urina, a partir da qual pode ser extraída e purificada. Trata-se de uma glicoproteína constituída por uma cadeia α de 92 aminoácidos, praticamente idêntica àquela do FSH, do LH e do TSH, e por uma cadeia β de 145 aminoácidos, que se assemelha à do LH, exceto pela presença de uma sequência carboxiterminal de 30 aminoácidos ausentes no LH. A **coriogonadotropina** α (rhCG) é uma forma recombinante da hCG. Em virtude da maior consistência em sua atividade biológica, a rhCG é apresentada e dosada com base no peso, e não em unidades de atividade. Todas as outras gonadotropinas, incluindo o rFSH, são apresentadas e dosadas em unidades de atividade. A preparação de hCG que é purificada a partir da urina humana é administrada por injeção intramuscular, enquanto a rhCG é administrada por injeção subcutânea.

Farmacodinâmica

As gonadotropinas e a hCG exercem seus efeitos por receptores acoplados à proteína G. O LH e o FSH exercem efeitos complexos nos tecidos reprodutores em ambos os sexos. Nas mulheres, esses efeitos modificam-se durante as fases do ciclo menstrual, em consequência de uma complexa interação entre os efeitos das gonadotropinas dependentes da concentração, da comunicação cruzada entre o LH, o FSH e os esteroides gonádicos e da influência de outros hormônios ovarianos. É necessário um padrão coordenado de secreção de FSH e de LH durante o ciclo menstrual (ver Figura 40-1) para o desenvolvimento folicular, a ovulação e a gravidez normais.

Durante as primeiras oito semanas de gravidez, a progesterona e o estrogênio necessários para mantê-la são produzidos pelo corpo lúteo do ovário. Nos primeiros dias após a ovulação, o corpo lúteo é mantido pelo LH materno. Entretanto, à medida que as concentrações maternas de LH declinam, devido às concentrações crescentes de progesterona e de estrogênio, o corpo lúteo apenas continua funcionando se o papel do LH materno for assumido pela hCG produzida pelo embrião e por sua nova placenta.

Farmacologia clínica

A. Indução da ovulação

As gonadotropinas são usadas para induzir a ovulação em mulheres com anovulação, secundária a hipogonadismo hipogonadotrópico, síndrome do ovário policístico, obesidade e outras causas. Em virtude de seu alto custo e da necessidade de rigorosa monitoração durante a administração, as gonadotropinas costumam ser reservadas para mulheres anovulatórias que não conseguem responder a outras formas menos complicadas de tratamento (p. ex., clomifeno; ver Capítulo 40). As gonadotropinas também são usadas para **hiperestimulação ovariana controlada** nos procedimentos de TRA. Diversos protocolos fazem uso das gonadotropinas na indução da ovulação e na hiperestimulação controlada da ovulação, e novos protocolos estão sendo continuamente desenvolvidos para melhorar os índices de sucesso e para diminuir os dois principais riscos de indução da ovulação: a gravidez múltipla e a **síndrome de hiperestimulação ovariana** (SHEO; ver adiante).

Apesar da existência de diferenças nos detalhes, todos esses protocolos baseiam-se na complexa fisiologia subjacente ao ciclo menstrual normal. À semelhança do ciclo menstrual, a indução da ovulação é discutida em relação a um ciclo, que começa no primeiro dia do sangramento menstrual (Figura 37-3). Pouco depois do primeiro dia (em geral, no dia 3), são administradas injeções diárias de uma das preparações de FSH (hMG, urofolitropina), sendo mantidas por cerca de 7 a 12 dias. Em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrópico, o desenvolvimento dos folículos exige tratamento com uma associação de FSH e LH, visto que essas mulheres não produzem os níveis basais de LH necessários para a produção ovariana adequada de estrogênio e o desenvolvimento normal dos folículos. A dose e a duração do tratamento com FSH baseiam-se na resposta, que é medida pela concentração sérica de estradiol e pela avaliação ultrassonográfica do desenvolvimento folicular ovariano e da espessura do endométrio. Quando se utilizam gonadotropinas exógenas para estimular o desenvolvimento folicular, existe o risco de surto endógeno prematuro de LH, devido à rápida mudança do ambiente hormonal. Para evitar que isso ocorra, as gonadotropinas são quase sempre administradas em associação a um fármaco capaz de bloquear os efeitos do GnRH endógeno — administração contínua de um agonista do GnRH, que infrarregula os receptores de GnRH, ou de um antagonista dos receptores de GnRH (ver adiante e Figura 37-3).

Uma vez ocorrida a maturação folicular apropriada, as injeções de FSH e do agonista ou antagonista do GnRH são suspensas; no dia seguinte, administra-se hCG (5.000 a 10.000 UI) por via intramuscular para induzir a maturação folicular final e, nos protocolos de indução de ovulação, a ovulação. A administração de hCG é seguida de inseminação na indução da ovulação ou de recuperação de ovócito nos procedimentos de TRA. Como o uso de agonistas ou de antagonistas do GnRH durante a fase folicular de indução da ovulação suprime a produção de LH endógeno, é importante fornecer um suporte hormonal exógeno na fase lútea. Nos estudos clínicos realizados, a progesterona exógena, a hCG ou uma associação desses dois hormônios têm sido efetivas para proporcionar um suporte lúteo adequado. Entretanto, prefere-se a progesterona, visto que a hCG para suporte lúteo está associada a maior risco de SHEO (ver adiante).

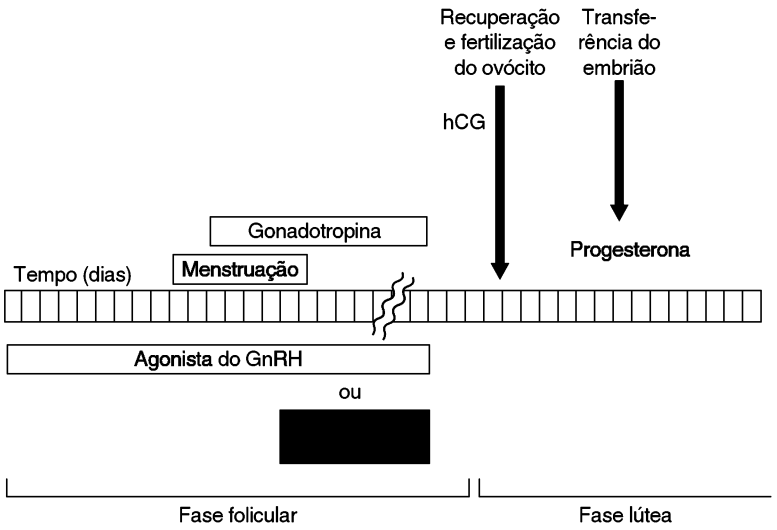


FIGURA 37-3 Hiperestimulação ovariana controlada na preparação da TRA, como fertilização *in vitro*. Fase folicular: o desenvolvimento folicular é estimulado por injeções de gonadotropina, que começam cerca de três dias após o início da menstruação. Quando os folículos estão prontos, com base na determinação da concentração sérica de estrogênio e na medida do tamanho dos folículos por ultrassonografia, a maturação final do ovócito é induzida por uma injeção de hCG. Fase lútea: pouco depois, os ovócitos são recuperados e fertilizados *in vitro*. A fase lútea da receptora é mantida com injeções de progesterona. Para evitar um surto prematuro de LH, a secreção de gonadotropina endógena é inibida, durante a fase folicular, com um agonista ou antagonista do GnRH. Na maioria dos protocolos, inicia-se o agonista do GnRH na metade do ciclo lúteo anterior.

B. Infertilidade masculina

Os sinais e os sintomas de hipogonadismo em homens (p. ex., puberdade tardia, manutenção dos caracteres sexuais secundários após a puberdade) podem ser, em sua maioria, tratados adequadamente com androgênio exógeno; todavia, o tratamento da infertilidade nos homens hipogonádicos exige a atividade do LH e do FSH. Durante muitos anos, a terapia convencional consistiu em tratamento inicial com injeções de 1.000 a 2.500 UI de hCG, várias vezes por semana, durante 8 a 12 semanas. Após a fase inicial, injeta-se hMG em uma dose de 75 a 150 unidades, três vezes por semana. Nos homens com hipogonadismo hipogonádico, são necessários, em média, 4 a 6 meses desse tratamento para o aparecimento de espermatozoides no ejaculado. Com a disponibilidade mais recente da urofolitropina, do rFSH e do rLH, foram desenvolvidos vários protocolos alternativos. Um avanço que beneficiou indiretamente o tratamento da infertilidade masculina com gonadotropinas consiste na injeção intracitoplasmática de espermatozoides (IICE), em que um único espermatozoide é injetado diretamente no ovócito maduro recuperado após hiperestimulação ovariana controlada da parceira. Com o advento da IICE, houve uma acentuada redução no limiar mínimo de espermatogênese necessária para a gravidez.

C. Usos obsoletos

A gonadotropina coriônica foi aprovada para o tratamento da criptorquidia pré-puberal. Meninos pré-púberes, geralmente entre 4 e 9 anos, eram tratados com injeções intramusculares de hCG, durante 2 a 6 semanas. Todavia, esse uso clínico não é mais recomendado, visto que a eficácia a longo prazo do tratamento hormonal da criptorquidia (~ 20%) é muito menor do que a eficácia a longo prazo do tratamento cirúrgico (> 95%), e devido à preocupação de que o tratamento com hCG no início da infância possa ter um impacto negativo sobre as células germinativas, além de aumentar o risco de puberdade precoce.

Nos Estados Unidos, a gonadotropina coriônica tem uma tarja preta de alerta contra o uso para a perda de peso. O uso da hCG associado a uma acentuada restrição calórica para perda de peso tornou-se popular com uma publicação, na década de 1950, declarando que a hCG tem a capacidade de mobilizar seletivamente as reservas de gordura corporal. Essa prática continua hoje, apesar de evidências científicas subsequentes obtidas de estudos clínicos controlados por placebo de que a hCG não proporciona qualquer benefício de perda de peso, além da perda de peso associada exclusivamente a uma rigorosa restrição calórica.

Toxicidade e contraindicações

Em mulheres tratadas com gonadotropinas e hCG, as duas complicações mais graves consistem em **síndrome de hiperestimulação ovariana** e **gravidez múltipla**. A hiperestimulação do ovário durante a indução da ovulação costuma levar a um aumento não complicado dos ovários, que, em geral, regride de modo espontâneo. A SHEO é uma complicação mais grave, observada em 0,5 a 4% das pacientes. Caracteriza-se por aumento de tamanho dos ovários, ascite, hidrotórax e hipovolemia, resultando, algumas vezes, em choque. Podem ocorrer hemoperitônio (em consequência de ruptura de cisto ovariano), febre e tromboembolia arterial.

A probabilidade de gravidez múltipla aumenta acentuadamente quando são utilizadas as tecnologias de indução da ovulação e reprodução assistida. Na indução da ovulação, o risco de gravidez múltipla é estimado em 15 a 20%, enquanto a porcentagem na população geral aproxima-se de 1%. A gravidez múltipla está associada a um risco aumentado de complicações, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro. Para os procedimentos de FIV, o risco de gravidez múltipla é primariamente determinado pelo número de embriões transferidos para a receptora. Nos últimos anos, uma forte tendência tem sido a de transferir o menor número de embriões.

Outros efeitos adversos relatados do tratamento com gonadotropinas consistem em cefaleia, depressão, edema, puberdade precoce e (raramente) produção de anticorpos anti-hCG. Nos homens tratados com gonadotropinas, o risco de ginecomastia está diretamente relacionado com o nível de testosterona produzida em resposta ao tratamento. Foi relatada uma associação entre o câncer de ovário, a infertilidade e o uso de fármacos para fertilidade. Entretanto, não se sabe quais os fármacos para fertilidade, se houver algum, que apresentam uma relação causal com o câncer.

HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS E SEUS ANÁLOGOS

O GnRH é secretado por neurônios no hipotálamo. É transportado pelo plexo porta venoso hipotalâmico-hipofisário até a adenoipófise, onde se liga a receptores acoplados à proteína G na membrana plasmática das células gonadotrópicas. A secreção *pulsátil* de GnRH é necessária para estimular a célula gonadotrópica a produzir e liberar LH e FSH.

A administração *não pulsátil* contínua de GnRH ou de análogos do GnRH *inibe* a liberação de FSH e de LH pela hipófise em ambos os sexos, resultando em hipogonadismo. São utilizados agonistas do GnRH para produzir supressão gonádica em homens com câncer de próstata. Esses agonistas também são usados em mulheres submetidas a procedimentos de TRA ou que apresentam algum problema ginecológico beneficiado com a supressão ovariana.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

O GnRH é um decapeptídeo encontrado em todos os mamíferos. A **gonadorrelina** é um sal acetato do GnRH humano sintético. Os análogos sintéticos do GnRH incluem a **goserrelina**, a **histrelina**, a **leuprolida**, a **nafarrelina** e a **triptorrelina**. Todos esses análogos apresentam D-aminoácidos na posição 6, e todos, com exceção da nafarrelina, têm a glicina substituída por etilamida na posição 10. Ambas as modificações tornam esses análogos mais potentes e de ação mais longa do que o GnRH nativo e a gonadorrelina.

B. Farmacocinética

A gonadorrelina pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea. Os análogos do GnRH podem ser administrados por vias subcutânea, intramuscular, na forma de *spray* nasal (nafarrelina) ou como implante subcutâneo. A meia-vida da gonadorrelina intravenosa é de quatro minutos, enquanto a dos análogos do GnRH por via subcutânea e intranasal é de aproximadamente três horas. A duração do uso clínico dos agonistas do GnRH varia de poucos dias para a indução da ovulação até vários anos para o tratamento do câncer de próstata metastático. Por conseguinte, foram desenvolvidas preparações com faixa de duração de ação de várias horas (para administração diária) até 1, 4, 6 ou 12 meses (formas de depósito).

Farmacodinâmica

As ações fisiológicas do GnRH exibem complexas relações de dose-resposta, que mudam notavelmente desde o período fetal até o final da puberdade. Isso não é surpreendente, tendo em vista o complexo papel que o GnRH desempenha na reprodução normal, em especial na reprodução feminina. Ocorre liberação pulsátil de GnRH, que é responsável pela estimulação da produção de LH e de FSH durante o período fetal e neonatal. Subsequentemente, a partir dos dois anos até o início da puberdade, a secreção de GnRH diminui, e a hipófise simultaneamente exibe uma sensibilidade muito baixa ao GnRH. Imediatamente antes da puberdade, ocorre aumento na frequência e na amplitude de liberação do GnRH, e, em seguida, no início da puberdade, a sensibilidade da hipófise ao GnRH aumenta, devido, em parte, ao efeito das concentrações crescentes de esteroides gonádicos. No sexo feminino, costumam ser necessários vários meses a um ano após o início da puberdade para que o sistema hipotalâmico-hipofisário produza um surto de LH e a ovulação. No final da puberdade, o sistema já está bem estabelecido, de modo que os ciclos menstruais ocorrem a intervalos relativamente constantes. A amplitude e a frequência dos pulsos de GnRH variam dentro de um padrão regular durante o ciclo menstrual, sendo a maior amplitude observada durante a fase lútea, e a maior frequência, no final da fase folicular. As frequências mais baixas de pulsos favorecem a secreção de FSH, enquanto as frequências mais altas favorecem a secreção de LH. Os esteroides gonádicos, bem como os hormônios peptídicos, a ativina e a inibina, exercem efeitos moduladores complexos na resposta das gonadotropinas ao GnRH.

No uso farmacológico do GnRH e de seus análogos, a administração intravenosa pulsátil de gonadorrelina, a cada 1 a 4 horas, estimula a secreção de FSH e de LH. A administração contínua de gonadorrelina ou seus análogos de ação mais longa produz uma resposta bifásica. Durante os primeiros 7 a 10 dias, observa-se um efeito agonista, que resulta em concentrações aumentadas dos hormônios gonádicos em ambos os sexos. Essa fase inicial é designada como *exacerbação*. Depois desse período, a presença contínua de GnRH resulta em uma ação inibitória, que se manifesta por uma redução na concentração de gonadotropinas e esteroides gonádicos. A ação inibitória deve-se a uma associação de infrarregulação dos receptores e alterações das vias de sinalização ativadas pelo GnRH.

Farmacologia clínica

Em certas ocasiões, os agonistas do GnRH são usados para estimular a produção de gonadotropinas. Com muito mais frequência, são utilizados para supressão da liberação de gonadotropinas.

A. Estimulação

1. Infertilidade feminina — Na era atual de ampla disponibilidade de gonadotropinas e da TRA, o uso da administração pulsátil de GnRH para o tratamento da infertilidade tornou-se incomum. Embora o GnRH pulsátil tenha menos tendência do que as gonadotropinas a produzir gravidez múltipla e SHEO, a inconveniência e o custo associados ao uso contínuo de uma bomba intravenosa e as dificuldades na obtenção de GnRH nativo (gonadorrelina) representam barreiras para o uso do GnRH pulsátil. Quando essa abordagem é utilizada, uma bomba programável portátil, movida a bateria, e um tubo intravenoso permitem a liberação de pulsos de gonadorrelina a cada 90 minutos.

A gonadorrelina ou um análogo agonista do GnRH podem ser usados para precipitar um surto de LH e a ovulação em

mulheres com infertilidade, submetidas à indução da ovulação com gonadotropinas. Tradicionalmente, a hCG tem sido usada para desencadear a ovulação nessa situação. Entretanto, há algumas evidências de que a gonadorrelina ou um agonista do GnRH têm menos tendência do que a hCG a produzir liberação de múltiplos óvulos e também menos probabilidade de causar a SHEO.

2. Infertilidade masculina **—** É possível utilizar a gonadorrelina pulsátil para a infertilidade em homens com hipogonadismo hipogonadotrópico hipotalâmico. Utiliza-se uma bomba portátil para a infusão intravenosa de gonadorrelina, a cada 90 minutos. É preciso determinar regularmente os níveis séricos de testosterona e efetuar uma análise do sêmen. São necessários pelo menos 3 a 6 meses de infusão pulsátil para observar o aparecimento de um número significativo de espermatozoides. Conforme descrito anteriormente, o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrópico costuma ser realizado com hCG ou hMG ou seus equivalentes recombinantes.

3. Diagnóstico de responsividade do LH **—** O GnRH pode ser útil para estabelecer se a puberdade tardia em uma adolescente hipogonadotrópica é decorrente de um atraso constitucional ou da presença de hipogonadismo hipogonadotrópico. A resposta do LH (mas não a do FSH) a uma dose única de GnRH pode diferenciar essas duas condições. Os níveis séricos de LH são determinados antes e em vários momentos depois de uma injeção intravenosa ou subcutânea em bolo de GnRH. A ocorrência de uma elevação no nível sérico de LH com pico que ultrapassa 15,6 mUI/mL é normal e sugere puberdade iminente. A observação de uma resposta inadequada do LH sugere hipogonadismo hipogonadotrópico, devido a uma doença hipofisária ou hipotalâmica, porém não exclui a possibilidade de atraso constitucional da adolescência.

B. Supressão da produção de gonadotropinas

1. Hiperestimulação ovariana controlada **—** Na hiperestimulação ovariana controlada, que leva à produção de múltiplos ovócitos maduros para TRA, como a FIV, é fundamental suprimir um surto de LH endógeno que poderia desencadear prematuramente a ovulação. Essa supressão costuma ser obtida com injeções subcutâneas diárias de leuprolida ou aplicações nasais diárias de nafarrelina. Para a leuprolida, o tratamento costuma ser iniciado com uma dose diária de 1,0 mg, durante cerca de 10 dias, ou até a ocorrência de sangramento menstrual. Nesse momento, a dose é reduzida para 0,5 mg ao dia até a administração de hCG (Figura 37-3). Para a nafarrelina, a dose inicial geralmente é de 400 mcg duas vezes ao dia, reduzida para 200 mcg quando ocorre sangramento menstrual. Em mulheres que respondem de modo insatisfatório ao protocolo-padrão, os protocolos alternativos, que utilizam ciclos mais curtos e doses menores de agonistas do GnRH, podem melhorar a resposta folicular às gonadotropinas.

2. Endometriose **—** A endometriose é uma síndrome de dor abdominal cíclica em mulheres na pré-menopausa, devido à presença de tecido semelhante ao endométrio e sensível ao estrogênio, localizado fora do útero. Com frequência, a dor da endometriose é reduzida ao abolir-se a exposição às alterações cíclicas das concentrações de estrogênio e de progesterona, que constituem parte normal do ciclo menstrual. A supressão ovariana induzida por tratamento contínuo com um agonista do GnRH reduz acentuadamente as concentrações de estrogênio e de progesterona e impede as alterações cíclicas. A duração preferida do tratamento com um agonista do GnRH limita-se a seis meses, visto que a supressão ovariana além desse período pode resultar em diminuição da densidade óssea. A leuprolida, a goserrelina e a nafarrelina foram aprovadas para essa indicação. A leuprolida e a goserrelina são administradas na forma de preparações de depósito, que fornecem 1 ou 3 meses de atividade agonista contínua de GnRH. A nafarrelina é administrada duas vezes ao dia, em *spray* nasal, em uma dose de 0,2 mg por *spray*.

3. Leiomiomas uterinos (fibroides uterinos) **—** Os leiomiomas uterinos são crescimentos fibrosos benignos e sensíveis ao estrogênio no útero que podem causar menorragia, com anemia e dor pélvica associadas. O tratamento com um agonista do GnRH, durante 3 a 6 meses, diminui o tamanho dos fibroides e, quando associado ao uso de ferro suplementar, melhora a anemia. A leuprolida, a goserrelina e a nafarrelina foram aprovadas para essa indicação. As doses e as vias de administração assemelham-se àquelas descritas para o tratamento da endometriose.

4. Câncer de próstata **—** A terapia antiandrogênica constitui a principal terapia clínica para o câncer de próstata. A terapia antiandrogênica combinada com agonista do GnRH contínuo e um antagonista dos receptores de androgênio, como a flutamida (ver Capítulo 40), é tão efetiva quanto a castração cirúrgica para reduzir as concentrações séricas de testosterona e seus efeitos. A leuprolida, a goserrelina, a histrelina e a triptorrelina foram aprovadas para essa indicação. A formulação preferida é uma das formas de depósito de ação longa, que fornecem 1, 3, 4, 6 ou 12 meses de terapia ativa. Durante os primeiros 7 a 10 dias com análogo do GnRH, os níveis séricos de testosterona aumentam, devido à ação agonista do fármaco; isso pode precipitar dor em pacientes com metástases ósseas e crescimento do tumor e sintomas neurológicos em pacientes com metástases vertebrais. Além disso, pode agravar temporariamente os sintomas de obstrução urinária. Essas exacerbações do tumor podem ser evitadas com a administração concomitante de bicalutamida ou um dos outros antagonistas dos receptores de androgênio (ver Capítulo 40). Dentro de cerca de duas semanas, os níveis séricos de testosterona caem para a faixa hipogonádica.

5. Puberdade precoce central **—** Indica-se a administração contínua de um agonista do GnRH para o tratamento da puberdade precoce central (aparecimento de características sexuais secundárias antes de 7 a 8 anos nas meninas ou nove anos nos meninos). Antes da administração de um agonista do GnRH, é preciso confirmar a presença de puberdade precoce central pela demonstração de uma resposta puberal das gonadotropinas ao GnRH ou "dose-teste" de um análogo do GnRH. O tratamento costuma estar indicado para uma criança cuja altura final estaria, de outro modo, significativamente comprometida (com base em uma idade óssea muito avançada), ou na qual o desenvolvimento das características sexuais secundárias puberais ou a ocorrência de menstruação causam sofrimento emocional significativo. Enquanto a puberdade precoce central é, com mais frequência, idiopática, é importante excluir

qualquer patologia do SNC por meio de imagem por ressonância magnética da área hipotalâmico-hipofisária.

O tratamento consiste mais comumente em uma injeção de depósito intramuscular mensal de acetato de leuprolida ou implante anual de acetato de histrelina. Dispõe-se também de esquemas subcutâneos diários e de múltiplos esquemas diários de agonistas do GnRH em *spray* nasal. O tratamento com um agonista do GnRH costuma ser continuado até os 11 anos nas meninas e até os 12 anos nos meninos.

6. Outras condições — Outros usos clínicos da supressão gonádica por tratamento contínuo com agonista do GnRH incluem câncer de mama e de ovário avançado; adelgaçamento do revestimento endotelial para a preparação de procedimento de ablação endometrial, em mulheres com sangramento uterino disfuncional; e tratamento da amenorreia e da infertilidade em mulheres com doença do ovário policístico. As diretrizes de prática clínica recentemente publicadas recomendam o uso da administração contínua de um agonista do GnRH a adolescentes transexuais com puberdade precoce para bloquear a puberdade endógena antes do tratamento subsequente com hormônios gonádicos sexuais cruzados.

Toxicidade

A gonadorrelina pode causar cefaleia, tontura, náuseas e rubor. Com frequência, ocorre edema nos locais de injeção subcutânea. Foi constatada a ocorrência de dermatite generalizada por hipersensibilidade após administração subcutânea prolongada. As reações de hipersensibilidade agudas raras incluem broncospasmo e anafilaxia. Foi relatada a ocorrência de apoplexia hipofisária súbita e cegueira após a administração de GnRH a uma paciente com tumor hipofisário secretor de gonadotropinas.

O tratamento contínuo de mulheres com análogo do GnRH (leuprolida, nafarrelina, goserrelina) provoca os sintomas típicos da menopausa, incluindo ondas de calor, sudorese e cefaleias. Além disso, podem ocorrer depressão, diminuição da libido, dor generalizada, ressecamento da vagina e atrofia das mamas. Pode-se verificar o desenvolvimento de cistos ovarianos nos primeiros dois meses de terapia; em geral, observa-se uma regressão depois de seis semanas. Entretanto, os cistos podem persistir, exigindo a interrupção do tratamento. Podem ocorrer diminuição da densidade óssea e osteoporose com o uso prolongado, de modo que as pacientes devem ser monitoradas com densitometria óssea antes de repetir o ciclo de tratamento. Dependendo da afecção tratada com agonista do GnRH, é possível melhorar os sinais e os sintomas do estado hipoestrogênico, sem perder a eficácia clínica, por uma pequena dose de progestina isoladamente ou em associação com uma baixa dose de estrogênio. As contraindicações para o uso de agonistas do GnRH em mulheres incluem gravidez e lactação.

Nos homens tratados com administração contínua de agonista do GnRH, os efeitos colaterais consistem em ondas de calor e sudorese, edema, ginecomastia, diminuição da libido, redução do hematócrito, diminuição da densidade óssea, astenia e reações no local da injeção. O tratamento de crianças com análogos do GnRH costuma ser bem tolerado. Entretanto, pode ocorrer exacerbação temporária da puberdade precoce durante as primeiras semanas de tratamento. O *spray* nasal de nafarrelina pode causar sinusite ou agravá-la.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DO HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS

Dispõem-se, para uso clínico, de três decapeptídeos sintéticos que atuam como antagonistas competitivos dos receptores de GnRH. O **ganirrelix**, o **cetrorrelix** e o **degarrelix** inibem a secreção de FSH e de LH de modo dependente da dose. O ganirrelix e o cetrorrelix foram aprovados para uso em procedimentos de hiperestimulação ovariana controlada, e o degarrelix foi aprovado para homens com câncer de próstata avançado.

Farmacocinética

O ganirrelix e o cetrorrelix são rapidamente absorvidos após injeção subcutânea. A administração de 0,25 mg ao dia mantém o antagonismo do GnRH. Como alternativa, uma dose única de 3,0 mg de cetrorrelix suprime a secreção de LH durante 96 horas. A terapia com degarrelix é iniciada com 240 mg administrados em duas injeções subcutâneas. A dose de manutenção é de 80 mg por via subcutânea, a cada 28 dias.

Farmacologia clínica

A. Supressão da produção de gonadotropinas

Os antagonistas do GnRH são aprovados para impedir o surto de LH durante a hiperestimulação ovariana controlada e oferecem várias vantagens sobre o tratamento contínuo com agonistas do GnRH. Como os antagonistas do GnRH produzem um efeito antagonista imediato, seu uso pode ser adiado até os dias 6 a 8 do ciclo de FIV (Figura 37-3), encurtando, assim, a duração de sua administração. Além disso, parecem ter menos impacto negativo sobre a resposta ovariana à estimulação das gonadotropinas, possibilitando uma redução na duração total e na dose de gonadotropina. Por fim, os antagonistas do GnRH estão associados a menor risco de SHEO, que pode levar à interrupção do ciclo. Por outro lado, como a reversão de seus efeitos antagonistas é mais rápida após a interrupção, a adesão ao esquema de tratamento é de suma importância. Os antagonistas produzem uma supressão mais completa da secreção de gonadotropinas do que os agonistas. Há certa preocupação de que a supressão do LH possa inibir a esteroidogênese ovariana a ponto de comprometer o desenvolvimento folicular quando se utiliza a forma purificada ou recombinante de FSH durante a fase folicular de um ciclo de FIV. Os estudos clínicos realizados mostraram uma taxa um pouco mais baixa de gravidez nos ciclos de FIV com o uso de tratamento com antagonista do GnRH, em comparação com ciclos que fizeram uso de tratamento com agonista do GnRH.

B. Câncer de próstata avançado

O degarrelix foi aprovado para o tratamento de câncer de próstata avançado sintomático. Esse antagonista do GnRH reduz as concentrações de gonadotropinas e de androgênios mais rapidamente do que os agonistas do GnRH e impede o surto de testosterona observado durante a terapia com agonistas do GnRH.

Toxicidade

Quando usados para hiperestimulação ovariana controlada, o ganirrelix e o cetrorrelix são bem tolerados. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em náuseas e cefaleia. Durante

o tratamento de homens com câncer de próstata, o degarrelix provocou reações no local de injeção e aumentos das enzimas hepáticas. À semelhança do tratamento contínuo com agonista do GnRH, o degarrelix resulta em sinais e sintomas de privação androgênica, incluindo ondas de calor e ganho de peso.

PROLACTINA

A PRL é um hormônio peptídico de 198 aminoácidos produzido pela adenoipófise. Sua estrutura assemelha-se à do GH. A PRL é o principal hormônio responsável pela lactação. A produção de leite é estimulada pela PRL na presença de níveis circulantes apropriados de estrogênios, progestinas, corticosteroides e insulina. A deficiência de PRL — que pode ocorrer em estados raros de deficiência hipofisária — manifesta-se pela ausência de lactação e por um defeito na fase lútea. Nos casos raros de destruição hipotalâmica, os níveis de PRL podem estar elevados, em consequência do transporte prejudicado da dopamina (hormônio de inibição da PRL) para a hipófise. Entretanto, com muito mais frequência, os níveis de PRL estão elevados em consequência de adenomas secretores de PRL. A hiperprolactinemia produz uma síndrome de amenorreia e de galactorreia em mulheres, enquanto leva a perda da libido e infertilidade nos homens. No caso de grandes tumores (macroadenomas), pode estar associada a sintomas de massa hipofisária, incluindo alterações visuais em virtude da compressão dos nervos ópticos. O hipogonadismo e a infertilidade associados à hiperprolactinemia resultam da inibição da liberação de GnRH.

Não se dispõe de preparação de PRL para uso em pacientes com deficiência desse hormônio. Para pacientes com hiperprolactinemia sintomática, a inibição da secreção de PRL pode ser obtida com agonistas da dopamina, que atuam sobre a hipófise, inibindo a liberação de PRL.

AGONISTAS DA DOPAMINA

Os adenomas que secretam PRL em quantidades excessivas costumam conservar a sensibilidade exibida pela hipófise normal à inibição pela dopamina. A **bromocriptina** e a **cabergolina** são derivados do esporão do centeio (*ergot*) (ver Capítulos 16 e 28), com alta afinidade pelos receptores dopamínicos D_2. A **quinagolida**, um fármaco aprovado na Europa, é um agente que não deriva do esporão do centeio, com alta afinidade semelhante pelos D_2-receptores. A estrutura química e as características farmacocinéticas dos alcaloides do esporão do centeio são apresentadas no Capítulo 16.

Os agonistas da dopamina suprimem de modo efetivo a liberação de PRL em pacientes com hiperprolactinemia. A liberação do GH é reduzida em pacientes com acromegalia, embora de modo não tão efetivo. A bromocriptina também tem sido utilizada na doença de Parkinson para melhorar a função motora e reduzir as necessidades de levodopa (ver Capítulo 28). Foi relatado que os D_2-agonistas mais recentes, não derivados do esporão do centeio, usados no tratamento da doença de Parkinson (pramipexol e ropinirol; ver Capítulo 28), interferem na lactação, porém não estão aprovados para uso na hiperprolactinemia.

Farmacocinética

Todos os agonistas da dopamina disponíveis são ativos na forma de preparações orais, e todos são eliminados por metabolismo. Além disso, podem ser absorvidos sistemicamente após inserção vaginal de óvulos. A cabergolina, com meia-vida de cerca de 65 horas, é o agonista com maior duração de ação. A quinagolida apresenta meia-vida de cerca de 20 horas, enquanto a meia-vida da bromocriptina é de cerca de 7 horas. Após administração vaginal, os níveis séricos atingem seu valor máximo mais lentamente.

Farmacologia clínica

A. Hiperprolactinemia

O uso de um agonista da dopamina constitui o tratamento clínico padrão da hiperprolactinemia. Esses fármacos levam à regressão dos tumores hipofisários secretores de PRL, reduzem os níveis circulantes de PRL e restauram a ovulação em cerca de 70% das mulheres com microadenomas e em 30% daquelas com macroadenomas (Figura 37-4). A cabergolina é iniciada em uma dose de 0,25 mg, duas vezes por semana, por via oral ou vaginal. A dose pode ser aumentada de modo gradual, de acordo com as determinações dos níveis séricos de PRL, até o máximo de 1 mg, duas vezes por semana. Em geral, a bromocriptina é tomada diariamente após o jantar, na dose inicial de 1,25 mg; a seguir, a dose é aumentada de acordo com a

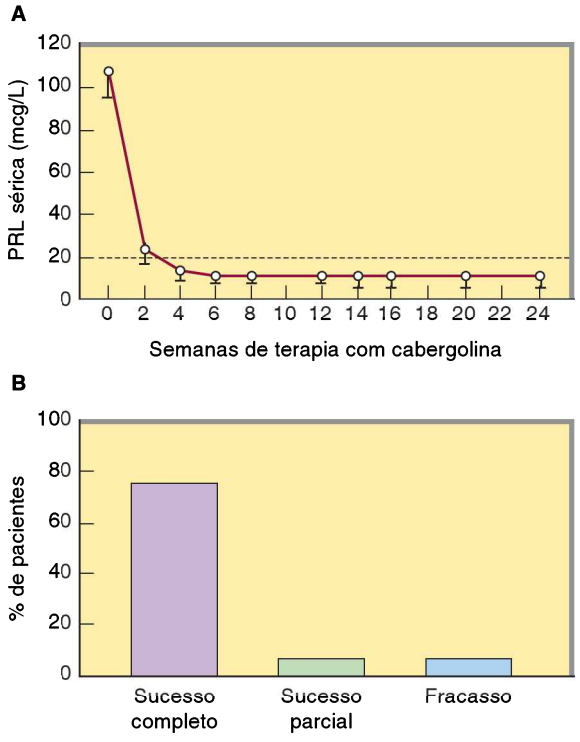


FIGURA 37-4 Resultados de um estudo clínico com cabergolina em mulheres com hiperprolactinemia e anovulação. **A**: A linha tracejada indica o limite superior de normalidade das concentrações séricas de PRL. **B**: O sucesso completo foi definido como a ocorrência de gravidez ou de pelo menos duas menstruações consecutivas, com evidência de ovulação em pelo menos uma delas. O sucesso parcial foi definido por dois ciclos menstruais sem evidência de ovulação ou por apenas um ciclo ovulatório. O motivo mais comum de interrupção do estudo clínico foi a ocorrência de náuseas, cefaleia, tontura, dor abdominal e fadiga. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Webster J et al.: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904.)

tolerância. As pacientes necessitam, em sua maioria, de 2,5 a 7,5 mg ao dia. Fora dos Estados Unidos, dispõe-se de formulações de bromocriptina de ação longa por via oral e de formulações intramusculares.

B. Lactação fisiológica

Os antagonistas da dopamina eram usados para impedir o ingurgitamento das mamas, quando a mãe não desejava amamentar. O uso para esse propósito foi desencorajado, devido à sua toxicidade (ver Toxicidade e contraindicações).

C. Acromegalia

Para o tratamento da acromegalia, pode-se utilizar um agonista da dopamina, isoladamente ou em associação com cirurgia da hipófise, radioterapia ou administração de octreotida. As doses necessárias são maiores do que aquelas usadas para o tratamento da hiperprolactinemia. Por exemplo, os pacientes com acromegalia necessitam de 20 a 30 mg/dia de bromocriptina e raramente respondem de modo adequado a esse fármaco apenas, a não ser que o tumor hipofisário secrete PRL, bem como GH.

Toxicidade e contraindicações

Os agonistas da dopamina podem causar náuseas, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática e fadiga. Em certas ocasiões, ocorrem manifestações psiquiátricas, até mesmo com doses mais baixas, e sua resolução pode levar vários meses. Raramente ocorre eritromelalgia. As preparações derivadas do esporão do centeio, quando administradas em altas doses, podem causar vasospasmo digital periférico induzido pelo frio. Ocorreram infiltrados pulmonares com terapia crônica em altas doses. A cabergolina parece causar náuseas com menos frequência do que a bromocriptina. A administração vaginal pode reduzir as náuseas, porém pode causar irritação local.

A terapia com agonistas da dopamina durante as primeiras semanas de gravidez não tem sido associada a qualquer risco aumentado de aborto espontâneo ou de malformações congênitas. Apesar da maior experiência com a segurança da bromocriptina no início da gestação, existem evidências crescentes de que a cabergolina também é segura para uso em mulheres com macroadenomas que precisam continuar o tratamento com um agonista da dopamina durante a gravidez. Em pacientes com pequenos adenomas hipofisários, a terapia com agonistas da dopamina é interrompida em caso de concepção, visto que é raro haver crescimento de microadenomas durante a gravidez. As pacientes com adenomas muito grandes necessitam de vigilância quanto à progressão do tumor e, com frequência, necessitam de um agonista da dopamina durante toda a gravidez. Houve relatos raros de acidente vascular encefálico ou de trombose coronariana após o parto em mulheres em uso de bromocriptina para suprimir a lactação pós-parto.

■ HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE

Os dois hormônios da neuro-hipófise — a vasopressina e a oxitocina — são sintetizados em corpos celulares neuronais do hipotálamo e, a seguir, transportados por seus axônios até a neuro-hipófise, onde são armazenados e, em seguida, liberados na circulação. Cada um apresenta usos clínicos limitados, porém importantes.

OXITOCINA

A oxitocina é um hormônio peptídico secretado pela neuro-hipófise que participa no trabalho de parto e no parto e que induz a ejeção do leite em mulheres lactantes. Durante a segunda metade da gravidez, o músculo liso uterino exibe um aumento na expressão dos receptores de oxitocina e torna-se cada vez mais sensível à ação estimulante da oxitocina endógena. As concentrações farmacológicas de oxitocina estimulam vigorosamente a contração uterina.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

A oxitocina é um peptídeo de 9 aminoácidos, com ligação cruzada de dissulfeto intrapeptídeo (Figura 37-5). Sua sequência de aminoácidos difere daquela da vasopressina nas posições 3 e 8.

B. Absorção, metabolismo e excreção

A oxitocina é administrada por via intravenosa para iniciar e intensificar o trabalho de parto. É também administrada por via intramuscular para controle do sangramento pós-parto. A oxitocina não se liga às proteínas plasmáticas e é eliminada pelos rins e pelo fígado, com meia-vida circulante de cinco minutos.

Farmacodinâmica

A oxitocina atua por receptores acoplados à proteína G e pelo sistema de segundos mensageiros de fosfoinositídeo-cálcio, produzindo contração do músculo liso uterino. A oxitocina também estimula a liberação de prostaglandinas e leucotrienos, que aumentam a contração uterina. A oxitocina em pequenas doses aumenta tanto a frequência quanto a força das contrações uterinas. Em doses mais altas, produz contração duradoura.

A oxitocina também provoca contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos mamários, resultando na ejeção de leite. Sem a contração induzida pela oxitocina, não pode ocorrer lactação normal. A oxitocina em altas concentrações possui fraca atividade antidiurética e pressora, devido à ativação dos receptores de vasopressina.

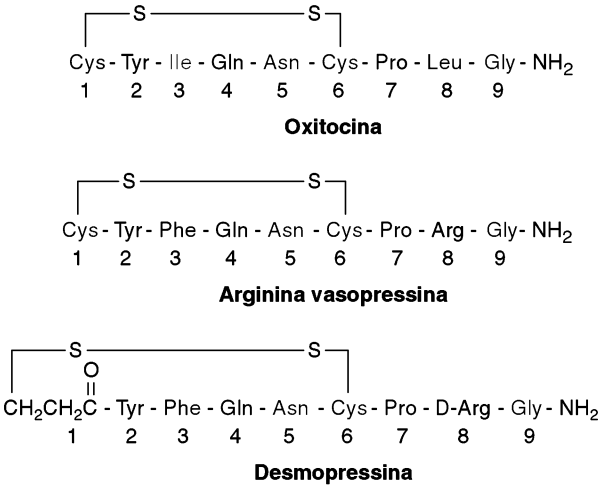


FIGURA 37-5 Hormônios da neuro-hipófise e desmopressina. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 2003.)

Farmacologia clínica

A oxitocina é usada para induzir o trabalho de parto em condições que necessitam de parto vaginal rápido, como problemas relacionados com o fator Rh, diabete materno, pré-eclâmpsia ou ruptura das membranas. Também é utilizada para aumentar o trabalho de parto anormal que é protelado ou que apresenta distúrbio de parada. A oxitocina tem várias aplicações no período pós-parto imediato, incluindo controle da hemorragia uterina após parto vaginal ou cesariana. Algumas vezes, é usada em abortos no segundo trimestre.

Antes do parto, a oxitocina costuma ser administrada por via intravenosa por uma bomba de infusão, com monitoração fetal e materna apropriada. Para a indução do trabalho de parto, a velocidade inicial de infusão de 0,5 a 2 mU/min é aumentada a cada 30 a 60 minutos, até o estabelecimento de um padrão fisiológico de contração. A velocidade máxima de infusão é de 20 mU/min. Para o sangramento uterino pós-parto, são adicionadas 10 a 40 unidades a l L de glicose a 5%, sendo a velocidade da infusão titulada para controlar a atonia uterina. De modo alternativo, podem-se administrar 10 unidades de oxitocina por injeção intramuscular após expulsão da placenta.

Durante o período anteparto, a oxitocina induz contrações uterinas, que diminuem transitoriamente o fluxo sanguíneo placentário para o feto. O teste de estimulação com oxitocina mede a resposta da frequência cardíaca fetal a uma infusão padronizada e fornece informações sobre a reserva circulatória placentária. Uma resposta anormal, que consiste em desaceleração tardia da frequência cardíaca fetal, indica hipoxia do feto e pode justificar um parto imediato por cesariana.

Toxicidade e contraindicações

Quando a oxitocina é utilizada de modo criterioso, é raro haver toxicidade grave. Os efeitos tóxicos que ocorrem são decorrentes da estimulação excessiva das contrações uterinas ou da ativação inadvertida dos receptores de vasopressina. A estimulação excessiva das contrações uterinas antes do parto pode causar sofrimento fetal, descolamento prematuro da placenta ou ruptura uterina. Essas complicações podem ser detectadas precocemente por equipamento-padrão de monitoração fetal. As altas concentrações de oxitocina com ativação dos receptores de vasopressina podem causar retenção excessiva de líquido ou intoxicação hídrica resultando em hiponatremia, insuficiência cardíaca, convulsões e morte. As injeções intravenosas diretas de oxitocina podem causar hipotensão. Para evitar a ocorrência de hipotensão, a oxitocina é administrada por via intravenosa em solução diluída, em uma velocidade controlada.

As contraindicações para o uso da oxitocina incluem sofrimento fetal, prematuridade, apresentação anormal do feto, desproporção cefalopélvica e outras predisposições à ruptura uterina.

ANTAGONISTA DA OXITOCINA

O **atosibano** é um antagonista do receptor de oxitocina aprovado fora dos Estados Unidos para tratamento do trabalho de parto prematuro (tocólise). O atosibano é uma forma modificada da oxitocina, sendo administrado por infusão intravenosa durante 2 a 48 horas. Em um pequeno número de estudos clínicos publicados, o atosibano parece ser tão efetivo quanto os tocolíticos agonistas dos receptores β-adrenérgicos e parece produzir menos efeitos colaterais. Entretanto, em 1998, a FDA decidiu não aprovar o atosibano, devido a preocupações quanto à sua eficácia e segurança.

VASOPRESSINA (HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO, ADH)

A vasopressina é um hormônio peptídico liberado pela neuro-hipófise em resposta à tonicidade crescente do plasma, ou a uma queda da pressão arterial, e possui propriedades antidiuréticas e vasopressoras. A deficiência desse hormônio resulta em diabetes insípido (ver Capítulos 15 e 17).

Química e farmacocinética

A. Estrutura

A vasopressina é um nonapeptídeo com anel de seis aminoácidos e uma cadeia lateral de três aminoácidos. O resíduo na posição 8 é a arginina nos seres humanos e na maioria dos outros mamíferos, à exceção do porco e de espécies relacionadas, cuja vasopressina contém lisina na posição 8 (Figura 37-5). O acetato de desmopressina (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopressina) é um análogo sintético de ação longa da vasopressina com atividade pressora mínima e razão de atividade antidiurética-pressora de 4.000 vezes a da vasopressina. A **desmopressina** é modificada na posição 1 e contém um D-aminoácido na posição 8. À semelhança da vasopressina e da oxitocina, a desmopressina tem uma ligação de dissulfeto entre as posições 1 e 6.

B. Absorção, metabolismo e excreção

A vasopressina é administrada por injeção intravenosa ou intramuscular. A meia-vida da vasopressina circulante é de cerca de 15 minutos, com metabolismo renal e hepático pela redução da ligação de dissulfeto e clivagem peptídica.

A desmopressina pode ser administrada por via intravenosa, subcutânea, intranasal ou oral. A meia-vida da desmopressina circulante é de 1,5 a 2,5 horas. A desmopressina nasal está disponível na forma de *spray* de dose única, que fornece 0,1 mL por *spray*; também está disponível com tubo nasal calibrado, que pode ser utilizado para fornecer uma dose mais precisa. A biodisponibilidade por via nasal é de 3 a 4%, enquanto a oral é de menos de 1%.

Farmacodinâmica

A vasopressina ativa dois subtipos de receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 17). Os receptores V_1 são encontrados nas células musculares lisas vasculares, onde medeiam a vasoconstrição pela proteína G_q de acoplamento. Os receptores V_2 são encontrados nas células tubulares renais e reduzem a diurese por aumento da permeabilidade à água e sua reabsorção nos túbulos coletores pela proteína G_s. Os receptores extrarrenais semelhantes ao receptor V_2 regulam a liberação do fator de coagulação VIII e do fator de von Willebrand.

Farmacologia clínica

A vasopressina e a desmopressina constituem tratamentos de escolha para o diabetes insípido hipofisário. A dose de desmopressina é de 10 a 40 mcg (0,1 a 0,4 mL), em 2 a 3 doses

fracionadas, como *spray* nasal, ou na forma de comprimido oral, 0,1 a 0,2 mg, 2 a 3 vezes ao dia. A dose por injeção é de 1 a 4 mcg (0,25 a 1 mL) a cada 12 a 24 horas, quando necessário, para poliúria, polidipsia ou hipernatremia. A terapia com desmopressina ao deitar, por via intranasal ou oral, melhora a enurese noturna, diminuindo a produção noturna de urina. A infusão de vasopressina mostra-se efetiva em alguns casos de sangramento de varizes esofágicas e sangramento diverticular do colo.

A desmopressina também é usada para o tratamento da coagulopatia na hemofilia A e na doença de von Willebrand (ver Capítulo 34).

Toxicidade e contraindicações

Raramente, ocorrem cefaleia, náuseas, cólicas abdominais, agitação e reações alérgicas. A superdosagem pode resultar em hiponatremia e convulsões.

A vasopressina (mas não a desmopressina) pode causar vasoconstrição e deve ser usada com cautela em pacientes com doença das artérias coronárias. A insuflação nasal de desmopressina pode ser menos efetiva na presença de congestão nasal.

ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA

Um grupo de antagonistas não peptídicos dos receptores de vasopressina está sendo investigado para uso em pacientes com hiponatremia ou insuficiência cardíaca aguda, que frequentemente está associada a concentrações elevadas de vasopressina. A **conivaptana** possui alta afinidade pelos receptores V_{1a} e V_2. A **tolvaptana** exibe uma afinidade 30 vezes maior pelos receptores V_2 do que pelos receptores V_1. Em vários estudos clínicos realizados, ambos os agentes aliviaram os sintomas e diminuíram os sinais de hiponatremia e de insuficiência cardíaca. A conivaptana e a tolvaptana foram aprovadas pela FDA para administração intravenosa na hiponatremia. Vários outros antagonistas não peptídicos não seletivos dos receptores de vasopressina estão sendo investigados para essas condições (ver Capítulo 15).

RESUMO Hormônios hipotalâmicos e hipofisários[1]

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)				
• Somatropina	Forma recombinante do GH humano • atua pelos receptores de GH para aumentar a produção de IGF-1	Restaura o crescimento normal e os efeitos metabólicos do GH em indivíduos com deficiência de GH • aumenta a altura final do adulto em algumas crianças com baixa estatura não causada por deficiência de GH	Reposição na deficiência de GH • aumento da altura final do adulto em crianças com certas condições associadas à baixa estatura (ver Tabela 37-4) • consumpção na infecção pelo HIV • síndrome do intestino curto	Injeção subcutânea (SC) • *Toxicidade*: Pseudotumor cerebral, deslizamento da epífise da cabeça do fêmur, edema, hiperglicemia, progressão da escoliose, risco de asfixia em pacientes com obesidade grave que apresentam síndrome de Prader-Willi e obstrução das vias respiratórias superiores ou apneia do sono
AGONISTA DO IGF-1				
• Mecasermina	Forma recombinante do IGF-1 que estimula os receptores de IGF-1	Melhora o crescimento e os efeitos metabólicos do IGF-1 em indivíduos com deficiência de IGF-1 devido a uma grave resistência ao GH	Reposição na deficiência de IGF-1 que não responde ao GH exógeno	Injeção SC • *Toxicidade*: Hipoglicemia, hipertensão intracraniana, aumento das enzimas hepáticas
ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA				
• Octreotida	Agonista nos receptores de SST	Inibe a produção de GH e, em menor grau, de TSH, glucagon, insulina e gastrina	Acromegalia e vários outros tumores secretores de hormônio • controle agudo do sangramento de varizes esofágicas	Injeção SC ou intravenosa (IV) • formulação de ação longa injetada mensalmente por via intramuscular (IM) • *Toxicidade*: Distúrbios gastrintestinais, cálculos biliares, bradicardia, problemas de condução cardíaca
• *Lanreotida: semelhante à octreotida; disponível em formulação de ação longa para acromegalia*				
ANTAGONISTA DOS RECEPTORES DE GH				
• Pegvisomanto	Bloqueia os receptores de GH	Melhora os efeitos da produção excessiva de GH	Acromegalia	Injeção SC • *Toxicidade*: Aumento das enzimas hepáticas

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
GONADOTROPINAS: ANÁLOGOS DO HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE (FSH)				
• Folitropina α	Ativa os receptores de FSH	Reproduz os efeitos do FSH endógeno	Hiperestimulação ovariana controlada em mulheres • infertilidade devido ao hipogonadismo hipogonadotrópico em homens	Injeção SC • *Toxicidade*: SHEO e gravidez múltipla em mulheres • ginecomastia nos homens • cefaleia, depressão, edema em ambos os sexos
• *Folitropina β: Produto recombinante com a mesma sequência peptídica da folitropina α, mas que difere nas cadeias colaterais de carboidrato*				
• *Urofolitropina: FSH humano purificado a partir da urina de mulheres na pós-menopausa*				
• *Menotropinas (hMG): Extrato da urina de mulheres na pós-menopausa; contém atividade tanto no FSH quanto no LH*				
GONADOTROPINAS: ANÁLOGOS DO HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH)				
• Gonadotropina coriônica humana (hCG)	Agonista nos receptores de LH	Reproduz os efeitos do LH endógeno	Iniciação da ovulação durante a hiperestimulação ovariana controlada • desenvolvimento dos folículos ovarianos em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrópico • hipogonadismo hipogonadotrópico masculino	Injeção IM • *Toxicidade*: SHEO e gravidez múltipla em mulheres • ginecomastia nos homens • cefaleia, depressão, edema em ambos os sexos
• *Coriogonadotropina α: Forma recombinante da hCG*				
• *Lutropina: Forma recombinante do LH humano*				
• *Menotropinas: Extrato da urina de mulheres na pós-menopausa com atividade tanto do FSH quanto do LH*				
ANÁLOGOS DO HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS (GNRH)				
• Leuprolida	Agonista dos receptores de GnRH	Secreção aumentada de LH e de FSH com administração intermitente • redução da secreção de LH e FSH com administração contínua prolongada	Supressão ovariana • hiperestimulação ovariana controlada • puberdade precoce central • bloqueio da puberdade endógena em alguns adolescentes transexuais/com variante de gênero e puberdade precoce • câncer de próstata avançado	Administração por via IV, SC, IM ou intranasal • dispõe-se de formulações de depósito • *Toxicidade*: Cefaleia, tontura, náuseas, reações no local de injeção • sintomas de hipogonadismo com administração contínua
• *Gonadorrelina: GnRH humano sintético*				
• *Outros análogos do GnRH: Goserrelina, histrelina, nafarrelina e triptorrelina*				
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS (GNRH)				
• Ganirrelix	Bloqueia os receptores de GnRH	Reduz a produção endógena de LH e de FSH	Prevenção dos surtos de LH prematuros durante a hiperestimulação ovariana controlada	Injeção SC • *Toxicidade*: Náuseas, cefaleia
• *Cetrorrelix: Semelhante ao ganirrelix, aprovado para a hiperestimulação ovariana controlada*				
• *Degarrelix: Aprovado para o câncer de próstata avançado*				
AGONISTAS DA DOPAMINA				
• Bromocriptina	Ativa os receptores D_2 de dopamina	Suprime a secreção hipofisária de PRL e, de modo menos efetivo, de GH • efeitos dopaminérgicos no controle motor do SNC e no comportamento	Tratamento da hiperprolactinemia • acromegalia • doença de Parkinson (ver Capítulo 28)	Administração por via oral ou, na presença de hiperprolactinemia, vaginal • *Toxicidade*: Distúrbios gastrintestinais, hipotensão ortostática, cefaleia, transtornos psiquiátricos, vasospasmo e infiltrados pulmonares em altas doses
• *Cabergolina: Outro derivado do esporão do centeio com efeitos semelhantes*				
OXITOCINA	Ativa os receptores de oxitocina	Aumento das concentrações uterinas	Indução e aumento do trabalho de parto • controle da hemorragia uterina após o parto	Infusão IV ou injeção IM • Toxicidade: Sofrimento fetal, descolamento prematuro da placenta, ruptura uterina, retenção de líquido, hipotensão

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE OXITOCINA				
• Atosibano	Bloqueia os receptores de oxitocina	Diminuição das contrações uterinas	Tocólise para trabalho de parto prematuro	Infusão IV • *Toxicidade*: Preocupação quanto à taxa aumentada de mortalidade em lactentes; não aprovada pela FDA
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE VASOPRESSINA				
• Desmopressina	Agonista relativamente seletivo do receptor V_2 de vasopressina	Atua nas células do ducto coletor renal para diminuir a excreção de água • atua sobre os receptores V_2 extrarrenais para aumentar o fator VIII e o fator de von Willebrand	Diabetes insípido hipofisário • enurese noturna primária pediátrica • hemofilia A e doença de von Willebrand	Oral, IV, SC ou intranasal • *Toxicidade*: Distúrbios gastrintestinais, cefaleia, hiponatremia, reações alérgicas
• *Vasopressina: Disponível para o tratamento do diabetes insípido e algumas vezes usada para controle do sangramento de varizes esofágicas*				
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE VASOPRESSINA				
• Conivaptana	Antagonista dos receptores V_{1a} e V_2 de vasopressina	Redução da excreção renal de água em condições associadas a um aumento da vasopressina	Hiponatremia em pacientes hospitalizados	Infusão IV • *Toxicidade*: Reações no local de infusão
• *Tolvaptana: Semelhante, porém mais seletiva para os receptores V_2 de vasopressina; administração oral*				

[1] Ver Tabelas 37-2 e 37-3 para um resumo dos usos clínicos dos hormônios hipofisários e hipotalâmicos raramente usados e que não estão relacionados neste Quadro.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS FATORES DE CRESCIMENTO

Acetato de lanreotida
Parenteral: 60, 90, 120 mg em seringa pronta para uso de aplicação única para injeção SC

Acetato de octreotida
Parenteral: solução de 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1,0 mg/mL para injeção SC ou IV
Parenteral: injeção de depósito parenteral: 10, 20, 30 mg de pó em frascos de aplicação única para reconstituição para injeção IM

Mecasermina
Parenteral: solução de 10 mg/mL para injeção SC

Pegvisomanto
Parenteral: 10, 15, 20 mg de pó em frascos de aplicação única para reconstituição para injeção SC

Somatropina
Parenteral: muitas concentrações entre 0,2 e 24 mg disponíveis para reconstituição para injeção SC ou IM

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DAS GONADOTROPINAS

Acetato de cetrorrelix
Parenteral: 0,25, 3,0 mg em frascos de aplicação única para injeção SC

Acetato de ganirrelix
Parenteral: solução de 500 µg/mL em seringas prontas para uso para injeção SC

Acetato de goserrelina
Parenteral: 3,6; 10,8 mg em seringas prontas para uso para implantação SC

Acetato de histrelina
Parenteral: 50 mg para implante SC

Acetato de leuprolida
Parenteral: solução de 5 mg/mL em frascos de múltiplas doses para injeção SC
Sistema de liberação polimérico de depósito parenteral: 7,5; 22,5; 30; 45 mg em *kit* de dose única para injeção SC
Suspensão de microesferas de depósito parenteral: 3,75; 7,5; 11,25; 15; 22,5; 30 mg em *kit* de dose única para injeção IM

Acetato de nafarrelina
Nasal: solução de 2 mg/mL

Cloridrato de gonadorrelina [GnRH]
Parenteral: 100, 500 µg de pó para reconstituição para injeção SC ou IV

Coriogonadotropina α [rhCG]
Parenteral: 250 µg em seringas prontas de aplicação única para injeção SC

Gonadotropina coriônica humana [hCG]
Parenteral: 10.000 unidades de pó para reconstituição para injeção IM

Degarrelix
Parenteral: 80,120 mg unidades de pó para reconstituição para injeção SC

Folitropina α [rFSH]
Parenteral: 75, 450, 1.050 unidades de pó em frascos para reconstituição, ou 300, 450, 900 unidades em injetores do tipo caneta prontos para aplicação, com agulhas para injeção SC

Folitropina β [rFSH]
Parenteral: solução de 37,5, 150 unidades/mL em frascos de aplicação única para 175, 350, 650, 975 unidades em cartuchos para injeção IV

Lutropina α [rLH]
Parenteral: 75 unidades de pó para reconstituição para injeção SC

Menotropinas [hMG]
Parenteral: 75 UI de FSH e 75 UI de LH em pó para reconstituição para injeção SC ou IM

Pamoato de triptorrelina
Parenteral: 3,75; 11,25; 22,5 mg de pó para reconstituição para injeção IM

Urofolitropina
Parenteral: 75 UI de FSH em pó para reconstituição para injeção SC

ANTAGONISTAS DA PROLACTINA (AGONISTAS DA DOPAMINA)

Cabergolina
Oral: comprimidos de 0,5 mg

Mesilato de bromocriptina
Oral: comprimidos de 2,5 mg, cápsulas de 5 mg

OXITOCINA

Oxitocina
Parenteral: solução de 10 unidades/mL para injeção IV ou IM

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA

Acetato de desmopressina
Nasal: solução de 0,1, 1,5 mg/mL
Parenteral: solução de 4 μg/mL para injeção IV ou SC
Oral: comprimidos de 0,1, 0,2 mg

Conivaptana, cloridrato
Parenteral: solução de 0,2 mg/mL para injeção IV

Tolvaptana
Oral: comprimidos de 15, 30 mg

Vasopressina
Parenteral: solução de 20 UI/mL para administração IM, SC ou nasal

OUTROS

Corticotropina
Parenteral: gelatina de 80 unidades/mL para administração IM ou SC

Cosintropina
Parenteral: 0,25 mg de pó para reconstituição ou solução de 0,25 mg/mL para injeção IV ou IM

Tirotropina α
Parenteral: 1,1 mg de pó para reconstituição para injeção IM

Triflutato de corticorrelina ovina
Parenteral: 100 μg de pó para reconstituição para injeção IV

REFERÊNCIAS

Barlier A, Jaquet P: Quinagolide—a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. Eur J Endocrinol 2006;154:187.

Carel JC et al.: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009;123:752.

Carter-Su C, Schwartz J, Smit LS: Molecular mechanism of growth hormone action. Annu Rev Physiol 1996;58:187.

Chandraharan E, Arulkumaran S: Acute tocolysis. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:151.

Colaro A: The prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23:575.

Collett-Solberg PF et al.: The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(1):10.

de Heus R et al.: Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor: a review. Obstet Gynecol Surv 2008;63(6):383.

Devroey P et al.: Reproductive biology and IVF: Ovarian stimulation and endometrial receptivity. Trends Endocrinol Metab 2004;15:84.

Dong Q, Rosenthal SM: Endocrine disorders of the hypothalamus and pituitary. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (editors): *Pediatric Neurology*, 5th ed. Mosby, Inc. (Elsevier, Inc.) 2011, in press.

Ebling FJ: The neuroendocrine timing of puberty. Neuroendocrine 2005; 129:675.

Gabe SG, Neibyl JR, Simpson JL: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. Churchill Livingstone, 2007.

Han TS, Bouloux PM: What is the optimal therapy for young males with hypogonadatropic hypogonadism? Clin Endocrinol 2010;72:731.

Hapgood JP et al.: Regulation of expression of mammalian gonadotropin-releasing hormone receptor genes. J Neuroendocrinol 2005;17:619.

Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB: Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? Hum Reprod 2007;22 (11):2805.

Larson PR et al.: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders, 2007.

Macklon NS et al.: The science behind 25 years of ovulation stimulation for in vitro fertilization. Endocr Rev 2006;27:170.

Mammen AA, Ferrer FA: Nocturnal enuresis: Medical management. Urol Clin North Am 2004;31:491.

Manjila S et al.: Pharmacological management of acromegaly: A current perspective. Neurosurg Focus 2010;29:E14.

Maughan KL, Heim SW, Galazka SS: Preventing postpartum hemorrhage: Managing the third stage of labor. Am Fam Physician 2006;73:1025.

Papatsonis D et al.: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting pre-term labour. Cochrane Database Syst Rev 2005;20:CD004452.

Richmond E, Rogol AD: Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Endocr Dev 2010;18:92.

Ritzén EM: Undescended testes: A consensus on management. Eur J Endocrinol 2008;159 (Suppl 1):S87.

Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. Horm Res 2009;71(Suppl 2):36.

Speroff L, Fritz MA: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Steinberg M: Degarelix: A gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. Clin Ther 2009;31(Pt 2):2312.

Takala J et al.: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 1999;341:785.

Wales PW et al.: Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;16:CD006321.

Webster J et al.: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904.

Wit JM et al.: Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008;18:89.

Obesidade

Adan RAH et al.: Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends Pharmacol Sci 2008;29:208.

Bloom SR et al.: The obesity epidemic: Pharmacological challenges. Molec Interventions 2008;8:82.

Hofbauer KG, Nicholson JR, Boss O: The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:565

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Embora o GH possa ter alguns efeitos diretos na promoção do crescimento, acredita-se que o hormônio seja mediador do crescimento esquelético principalmente pela produção epifisária do IGF-1, que atua principalmente de modo autócrino/parácrino. O IGF-1 também pode promover o crescimento estatural por mecanismos endócrinos. Os achados de testículos pequenos e microfalo nesse caso sugerem um diagnóstico de hipogonadismo, provavelmente em consequência da deficiência de gonadotropinas. O paciente corre risco de múltiplas deficiências hipotalâmicas/hipofisárias e já pode apresentar ou poderá desenvolver posteriormente deficiência de ACTH/cortisol e deficiência de TSH/hormônio tireoidiano, razão pela qual pode necessitar de suplementação com hidrocortisona e levotiroxina, além da suplementação com GH e testosterona. O paciente também deve ser avaliado quanto à existência de diabetes insípido central que, se estiver presente, deve ser tratado com desmopressina, um análogo seletivo do receptor de vasopressina V_2.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

38

Tireoide e fármacos antitireoidianos

Betty J. Dong, Pharm.D., FASHP, FCCP, e Francis S. Greenspan, M.D., FACP

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 33 anos de idade procura atendimento com queixas de fadiga, preguiça, ganho de peso, intolerância ao frio, pele seca e fraqueza muscular de dois meses de duração. Ela se sente tão cansada que precisa tirar vários cochilos durante o dia para completar as tarefas. Essas queixas são recentes, visto que costumava sentir calor o tempo todo, tinha uma energia inesgotável que lhe causava alguma insônia, e sentia como se o coração fosse pular para fora do peito. Ela também diz que gostaria de engravidar em breve. A história clínica pregressa é significativa pelo uso de terapia com iodo radioativo (RAI, de *radioactive iodine*) há cerca de um ano, após uma curta prova de terapia com metimazol e propranolol. Recebeu RAI em virtude de sua pouca adesão aos medicamentos e, posteriormente, não compareceu às consultas marcadas de rotina. No exame físico, a pressão arterial é de 130/89 mmHg, com pulso de 50 bpm. A paciente pesa 61,8 kg, com aumento de 4,5 kg no último ano. A glândula tireoide não está palpável, e os reflexos são tardios. Os achados laboratoriais incluem nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) de 24,9 μUI/mL e nível de tiroxina livre de 8 pmol/L. Deve-se avaliar a conduta da história pregressa de hipertireoidismo da paciente, com identificação das opções disponíveis de tratamento para o controle de seu atual estado da tireoide.

FISIOLOGIA DA TIREOIDE

A glândula tireoide normal secreta quantidades suficientes dos hormônios tireoidianos — **tri-iodotironina (T_3)** e **tetraiodotironina (T_4, tiroxina)** — para manter o crescimento e o desenvolvimento, a temperatura corporal e os níveis energéticos dentro de sua normalidade. Esses hormônios contêm 59 e 65% (respectivamente) de iodo como parte essencial da molécula. A calcitonina, o segundo tipo de hormônio tireoidiano, é importante na regulação do metabolismo do cálcio e é discutida no Capítulo 42.

Metabolismo do iodeto

A ingestão diária recomendada de iodeto (I^-)* para o adulto é de 150 mcg (200 mcg durante a gravidez).

O iodeto, ingerido nos alimentos, na água ou a partir de medicações, é rapidamente absorvido e penetra em um reservatório de líquido extracelular. A glândula tireoide remove cerca de 75 mcg por dia desse reservatório para a síntese de hormônios, e o restante é excretado na urina. Quando a ingestão de iodeto aumenta, verifica-se uma diminuição na captação fracional de iodo pela tireoide.

Biossíntese dos hormônios tireoidianos

Uma vez captado pela tireoide, o iodeto sofre uma série de reações enzimáticas que o incorporam no hormônio tireoidiano ativo (Figura 38-1). A primeira etapa consiste no transporte de iodeto para dentro da glândula tireoide por uma proteína intrínseca da membrana basal das células foliculares, denominada simportador de sódio/iodeto (SNI). Esse processo pode ser inibido por diversos ânions, como tiocianato (SCN^-), pertecnetato (TcO_4^-) e perclorato (ClO_4^-). Na membrana celular apical, uma segunda enzima transportadora de I^-, denominada pendrina, controla o fluxo de iodeto pela membrana. Essa enzima também é encontrada na cóclea da orelha interna. Se a pendrina estiver deficiente ou ausente, surge uma síndrome hereditária de bócio e surdez, denominada síndrome de Pendred. Na membrana celular apical, o iodeto é oxidado pela peroxidase tireoidiana a iodo, a forma em que ele produz rápida iodação dos resíduos de tirosina existentes na molécula de tireoglobulina, formando **monoiodotirosina (MIT)** e **di-iodotirosina (DIT)**. Esse processo é denominado **organificação do iodeto**. A peroxidase tireoidiana é bloqueada

* Neste capítulo, o termo "iodo" refere-se a todas as formas do elemento, enquanto o termo "iodeto" refere-se apenas à forma iônica, I^-.

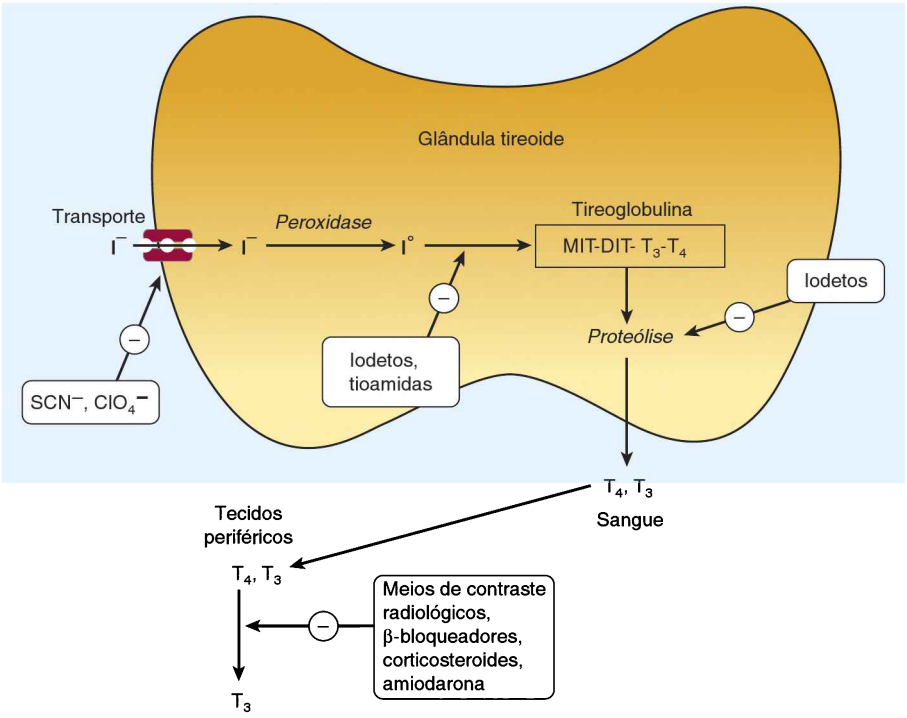


FIGURA 38-1 Biossíntese dos hormônios tireoidianos. São mostrados os locais de ação de vários fármacos que interferem na biossíntese dos hormônios tireoidianos.

transitoriamente pela presença de níveis elevados de iodeto intratireoidiano e bloqueada de modo mais persistente por fármacos tioamidas.

Duas moléculas de DIT combinam-se dentro da molécula de tireoglobulina para formar a L-tiroxina (T_4). Uma molécula de MIT e uma molécula de DIT combinam-se para formar T_3. Além da tireoglobulina, outras proteínas dentro da glândula podem ser iodadas, porém essas iodoproteínas não exibem atividade hormonal. A tiroxina, a T_3, a MIT e a DIT são liberadas da tireoglobulina por exocitose e proteólise da tireoglobulina na borda coloide apical. Em seguida, a MIT e a DIT são desiodadas no interior da glândula, e o iodo é reutilizado. Esse processo de proteólise também é bloqueado por altos níveis de iodeto intratireoidiano. A razão entre T_4 e T_3 dentro da tireoglobulina é de aproximadamente 5:1, de modo que a maior parte do hormônio liberado consiste em tiroxina. A maior parte da T_3 circulante no sangue provém do metabolismo periférico da tiroxina (ver adiante, Figura 38-2).

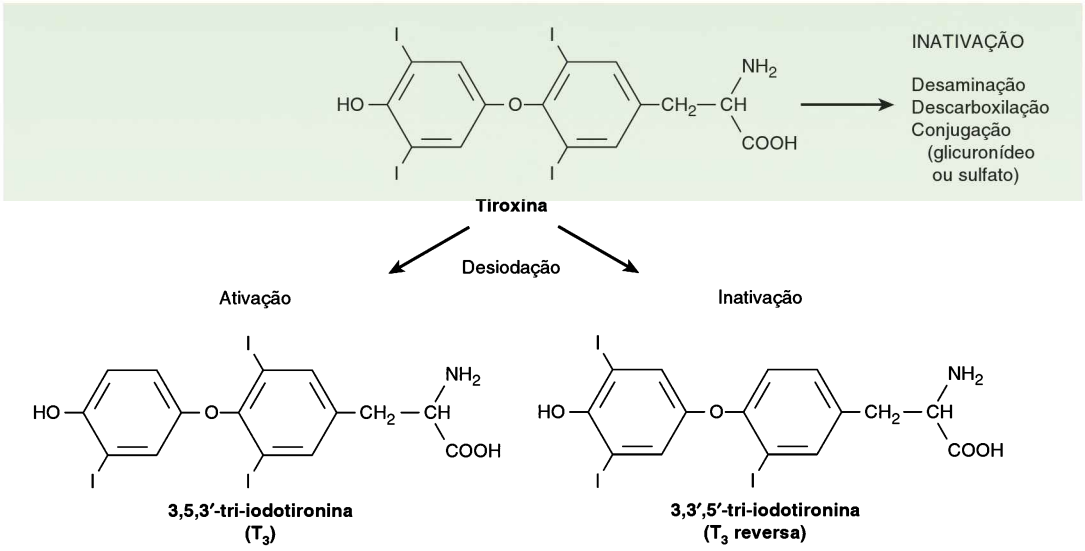


FIGURA 38-2 Metabolismo periférico da tiroxina. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2007.)

TABELA 38-1 Resumo da cinética dos hormônios tireoidianos

Variável	T_4	T_3
Volume de distribuição	10 L	40 L
Reservatório extratireoidiano	800 mcg	54 mcg
Produção diária	75 mcg	25 mcg
Renovação fracional por dia	10%	60%
Depuração metabólica por dia	1,1 L	24 L
Meia-vida (biológica)	7 dias	1 dia
Níveis séricos		
Totais	4,8-10,4 mcg/dL	60-181 ng/dL
	(62-134 nmol/L)	(0,92-2,79 nmol/L)
Livres	0,8-2,7 ng/dL	230-420 pg/dL
	(10,3-34,7 pmol/L)	(3,5-6,47 pmol/L)
Quantidade ligada	99,96%	99,6%
Potência biológica	1	4
Absorção oral	80%	95%

Transporte dos hormônios tireoidianos

A T_4 e a T_3 no plasma ligam-se de modo reversível às proteínas, principalmente à globulina de ligação à tiroxina (TBG, de *thyroxine-binding globulin*). Apenas cerca de 0,04% da quantidade total de T_4 e 0,4% da T_3 ocorre na forma livre. Muitos estados fisiológicos e patológicos, bem como determinados fármacos, afetam a T_4, a T_3 e o transporte pela tireoide. Entretanto, os níveis efetivos de hormônio livre geralmente permanecem normais, refletindo um controle por retroalimentação.

Metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos

A principal via do metabolismo periférico da tiroxina é a desiodação. Pode ocorrer desiodação de T_4 por monodesiodação do anel externo, produzindo 3,5,3'-tri-iodotironina (T_3), que é 3 a 4 vezes mais potente do que a T_4. De modo alternativo, pode ocorrer desiodação do anel interno, com consequente produção de 3,3',5'-tri-iodotironina (T_3 reversa ou rT_3), que é metabolicamente inativa (Figura 38-2). Certos fármacos, como amiodarona, meios de contraste iodados, β-bloqueadores e corticosteroides, bem como a presença de doença grave ou inanição, inibem a 5'-desiodinase necessária para a conversão da T_4 em T_3, resultando em baixos níveis de T_3 e níveis elevados de rT_3 no soro. A farmacocinética dos hormônios tireoidianos é apresentada na Tabela 38-1. Nos indivíduos normais, os baixos níveis séricos de T_3 e rT_3 são decorrentes de elevada depuração metabólica desses dois compostos.

Avaliação da função tireoidiana

A Tabela 38-2 fornece uma lista das provas usadas para avaliar a função da tireoide.

A. Relações entre a tireoide e a hipófise

O controle da função tireoidiana por retroalimentação tireoide-hipófise também é discutido no Capítulo 37. Em resumo, as células hipotalâmicas secretam o hormônio de liberação da tireotropina (TRH, de *thyrotropin-releasing hormone*) (Figura 38-3). O TRH é secretado nos capilares do sistema venoso porta hipofisário e, na hipófise, estimula a síntese e a liberação de tireotropina (TSH). Por sua vez, o TSH estimula um mecanismo mediado pela adenililciclase na célula tireoidiana, aumentando a síntese e

TABELA 38-2 Valores típicos das provas de função da tireoide

Nome do Teste	Valor normal[1]	Resultados no Hipotireoidismo	Resultados no Hipertireoidismo
Tiroxina total (T_4)	4,8-10,4 mcg/dL (62-134 nmol/L)	Baixa	Alta
Tri-iodotironina total (T_3)	60-181 ng/dL (0,92-2,79 nmol/L)	Normal ou baixa	Alta
T_4 livre (FT_4, de *free* T_4)	0,8-2,7 ng/dL (10,3-34,7 pmol/L)	Baixa	Alta
T_3 livre (FT_3, de *free* T_3)	230-420 pg/dL (3,5-6,47 pmol/L)	Baixa	Alta
Hormônio tireotrópico (TSH)	0,4-4 μUI/mL (0,4-4 mUI/L)	Alto[2]	Baixo
Captação de I^{123} em 24 horas	5-35%	Baixa	Alta
Autoanticorpos antitireoglobulina (Tg-ab)	< 20 UI/mL	Frequentemente presente	Geralmente presente
Anticorpos antitireoideos peroxidase (TPAs, de *thyroid peroxidase antibodies*)	< 0,8 UI/mL	Frequentemente presente	Geralmente presente
Cintigrafia isotópica com I^{123} ou $Tc^{99m}O_4$	Padrão normal	Prova não indicada	Aumento difuso da glândula
Biópsia por aspiração com agulha fina (AAF)	Padrão normal	Prova não indicada	Prova não indicada
Tireoglobulina sérica	< 56 ng/mL	Prova não indicada	Prova não indicada
Calcitonina sérica	Homens: < 8 ng/L (< 2,3 pmol/L); Mulheres: < 4 ng/L (< 1,17 pmol/L)	Prova não indicada	Prova não indicada
Anticorpo estimulante do receptor de TSH ou imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI, de *thyroid-stimulating immunoglobulin*)	< 125%	Prova não indicada	Elevado na doença de Graves

[1]Os resultados podem variar com laboratórios diferentes.

[2]A exceção é o hipotireoidismo central.

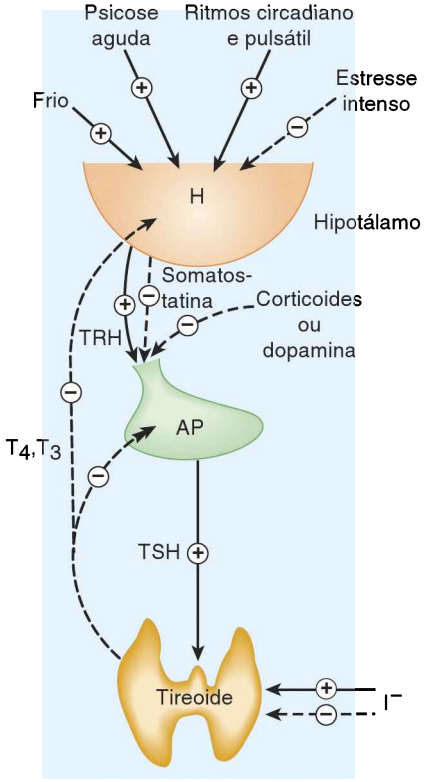


FIGURA 38-3 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O eixo pode ser ativado por psicose aguda ou exposição prolongada ao frio. O hormônio de liberação da tireoide (TRH) do hipotálamo estimula a liberação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise, enquanto a somatostatina e a dopamina a inibem. O TSH estimula a síntese e a liberação de T_4 e T_3 da tireoide, as quais, por sua vez, inibem tanto a síntese quanto a liberação de TRH e TSH. São necessárias pequenas quantidades de iodeto para a produção de hormônio; todavia, a presença de grandes quantidades inibe a produção e a liberação de T_3 e T_4. Setas cheias, influência estimuladora; setas tracejadas, influência inibitória. H, hipotálamo; AP, adenoipófise.

a liberação de T_4 e T_3. Esses hormônios tireoidianos atuam por um mecanismo de retroalimentação negativa sobre a hipófise, bloqueando a ação do TRH, e sobre o hipotálamo, inibindo a síntese e a secreção de TRH. Outros hormônios ou fármacos também podem afetar a liberação de TRH ou TSH.

B. Autorregulação da glândula tireoide

A glândula tireoide também regula a captação de iodeto e a síntese dos hormônios tireoidianos por mecanismos intratireoidianos que são independentes do TSH. Esses mecanismos estão primariamente relacionados com os níveis sanguíneos de iodo. O iodo em grandes doses inibe a organificação do iodeto (bloqueio de Wolff-Chaikoff, ver Figura 38-1). Em certos estados mórbidos (p. ex., tireoidite de Hashimoto), esse processo pode inibir a síntese de hormônios tireoidianos e resultar em hipotireoidismo. O hipertireoidismo pode resultar da perda do bloqueio de Wolff-Chaikoff em indivíduos suscetíveis (p. ex., bócio multinodular).

C. Estimuladores anormais da tireoide

Na doença de Graves (ver adiante), os linfócitos secretam um anticorpo estimulante dos receptores de TSH (*TSH receptor-estimulating antibody*) — (TSH-R Ab [stim]), também conhecido como TSI. Essa imunoglobulina liga-se ao receptor de TSH e estimula a glândula, exatamente da mesma maneira que o próprio TSH. Entretanto, a duração do efeito é muito mais longa que a do TSH. São também encontrados receptores de TSH em fibrócitos orbitários, que podem ser estimulados por altos níveis de TSH-R Ab [stim], podendo causar oftalmopatia.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS TIREOIDIANOS E ANTITIREOIDIANOS

HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Química

As fórmulas estruturais da tiroxina e da tri-iodotironina, bem como da tri-iodotironina reversa (rT_3), são apresentadas na Figura 38-2. Todas essas moléculas de ocorrência natural são levo (L) isômeros. O dextro (D) isômero sintético da tiroxina, a dextrotiroxina, tem cerca de 4% da atividade biológica do isômero L, com base em sua menor capacidade de suprimir a secreção de TSH e de corrigir o hipotireoidismo.

Farmacocinética

A tiroxina é mais bem absorvida no duodeno e no íleo; a absorção é modificada por fatores intraluminais, como alimentos, fármacos, acidez gástrica e flora intestinal. A biodisponibilidade oral das preparações atuais de L-tiroxina é, em média, de 80% (Tabela 38-1). Em contrapartida, a T_3 é quase totalmente absorvida (95%). A absorção de T_4 e T_3 não parece ser afetada pela presença de hipotireoidismo leve, mas pode estar comprometida no mixedema grave com íleo. Esses fatores são importantes na mudança da terapia oral para a terapia parenteral. Para uso parenteral, prefere-se a via intravenosa para ambos os hormônios.

Em pacientes com hipertireoidismo, a depuração metabólica de T_4 e T_3 apresenta-se aumentada, enquanto a meia-vida está diminuída. Verifica-se a situação inversa em pacientes com hipotireoidismo. Os fármacos que induzem as enzimas microssômicas hepáticas (p. ex., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, inibidores da tirosinocinase, inibidores da protease do HIV) aumentam o metabolismo da T_4 e da T_3 (Tabela 38-3). A despeito dessa alteração na depuração, a concentração normal dos hormônios é mantida na maioria dos pacientes eutireoidianos, em consequência da hiperfunção compensatória da tireoide. Entretanto, os pacientes que dependem de medicação de reposição de T_4 podem necessitar de doses aumentadas para manter a eficácia clínica. Verifica-se uma compensação semelhante se houver alteração dos sítios de ligação. Quando os sítios da TBG estão aumentados em consequência de gravidez, estrogênios ou contraceptivos orais, observa-se um desvio inicial do estado livre para a forma ligada do hormônio, com diminuição de sua taxa de eliminação até a restauração das concentrações normais de hormônio livre. Por conseguinte, ocorre aumento nas concentrações de hormônio total e hormônio ligado, porém a concentração de hormônio livre e a eliminação no estado de equilíbrio dinâmico permanecem normais. Verifica-se o processo inverso quando os sítios de ligação do hormônio tireoidiano estão diminuídos.

TABELA 38-3 Efeitos farmacológicos e função da tireoide

Efeito farmacológico	Fármacos
Alteração na síntese dos hormônios tireoidianos	
Inibição da secreção de TRH ou TSH sem indução de hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Dopamina, bromocriptina, levodopa, corticosteroides, somatostatina, metformina
Inibição da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos com indução de hipotireoidismo (ou, em certas ocasiões, de hipertireoidismo)	Iodetos (incluindo amiodarona), lítio, aminoglutetimida, tioamidas, etionamida, inibidores da tirosinocinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe), inibidores da protease do HIV
Alteração no transporte dos hormônios tireoidianos e em níveis séricos totais de T_3 e T_4, porém geralmente sem modificação de FT_4 ou TSH	
Aumento da TBG	Estrogênios, tamoxifeno, heroína, metadona, mitotano, fluoruracila
Diminuição da TBG	Androgênios, glicocorticoides
Deslocamento de T_3 e T_4 da TBG com hipertiroxinemia transitória	Salicilatos, fenclofenaco, ácido mefenâmico, furosemida
Alteração do metabolismo de T_4 e T_3 com modificação dos níveis séricos de T_3 e T_4, mas não dos níveis de TSH (a não ser que o indivíduo esteja recebendo terapia de reposição com tiroxina)	
Aumento do metabolismo hepático, degradação aumentada do hormônio tireoidiano	Nicardipino, bexaroteno, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, inibidores da tirosinocinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe)
Inibição da 5'-desiodinase, com diminuição da T_3 e aumento da rT_3	Ácido iopanoico, hipodato, amiodarona, β-bloqueadores, corticosteroides, propiltiouracila, flavonoides
Outras interações	
Interferência na absorção de T_4	Colestiramina, picolinato de cromo, colestipol, ciprofloxacino, inibidores da bomba de prótons, sucralfato, poliestireno sulfonato de sódio, raloxifeno, cloridrato de sevelâmer, hidróxido de alumínio, sulfato ferroso, carbonato de cálcio, farelo, soja, café
Indução de doença autoimune da tireoide com hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Interferona-α, interleucina-2, interferona-β, lítio, amiodarona, inibidores da tirosinocinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe)
Efeito da função da tireoide nos efeitos farmacológicos	
Anticoagulação	Doses mais baixas de varfarina necessárias no hipertireoidismo, e doses mais altas no hipotireoidismo
Controle da glicose	Aumento da produção hepática de glicose e intolerância à glicose no hipertireoidismo; comprometimento da ação da insulina e processamento da glicose no hipotireoidismo
Fármacos cardíacos	Doses mais altas de digoxina necessárias no hipertireoidismo, e doses mais baixas no hipotireoidismo
Sedativos, analgésicos	Aumento dos efeitos sedativos e depressores respiratórios de sedativos e opioides no hipotireoidismo; efeito inverso no hipertireoidismo

Mecanismos de ação

A Figura 38-4 ilustra um modelo de ação dos hormônios tireoidianos, mostrando que as formas livres, T_4 e T_3, dissociadas das proteínas de ligação da tireoide, entram na célula por transporte ativo. Uma vez no interior da célula, a T_4 é convertida em T_3 pela 5'-desiodinase, e a T_3 penetra no núcleo, onde se liga a uma proteína receptora específica de T_3, um membro da família do oncogene c-*er*b. (Essa família também inclui os receptores de hormônios esteroides e os receptores das vitaminas A e D.) O receptor de T_3 ocorre em duas formas, α e β. As diferentes concentrações das formas do receptor em diferentes tecidos podem explicar as variações observadas nos efeitos da T_3 em diferentes tecidos.

Os efeitos da tireoide nos processos metabólicos parecem mediados, em sua maioria, pela ativação dos receptores nucleares, levando à formação aumentada de RNA e à síntese subsequente de proteínas, como, por exemplo, formação aumentada de Na^+/K^+-ATPase. Esse aspecto é compatível com a observação de que a ação da tireoide manifesta-se *in vivo* com um intervalo de várias horas ou dias após sua administração.

Inúmeros receptores de hormônios tireoidianos são encontrados na maioria dos tecidos sensíveis a esses hormônios (hipófise, fígado, rim, coração, musculoesquelético, pulmão e intestino), enquanto ocorrem poucos sítios receptores nos tecidos não responsivos ao hormônio (baço, testículos). O cérebro, que carece de resposta anabólica à T_3, contém uma quantidade intermediária de receptores. Em concordância com suas potências biológicas, a afinidade do sítio receptor pela T_4 é cerca de 10 vezes menor que a afinidade pela T_3. Em certas condições, a quantidade de receptores nucleares pode ser alterada para preservar a homeostasia corporal. Assim, por exemplo, a inanição reduz tanto o hormônio T_3 circulante quanto os receptores celulares de T_3.

Efeitos dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos são responsáveis pelo crescimento, pelo desenvolvimento, pela função e pela manutenção ideais de todos os tecidos corporais. As quantidades excessivas ou inadequadas resultam em sinais e sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente (Tabela 38-4). Visto que

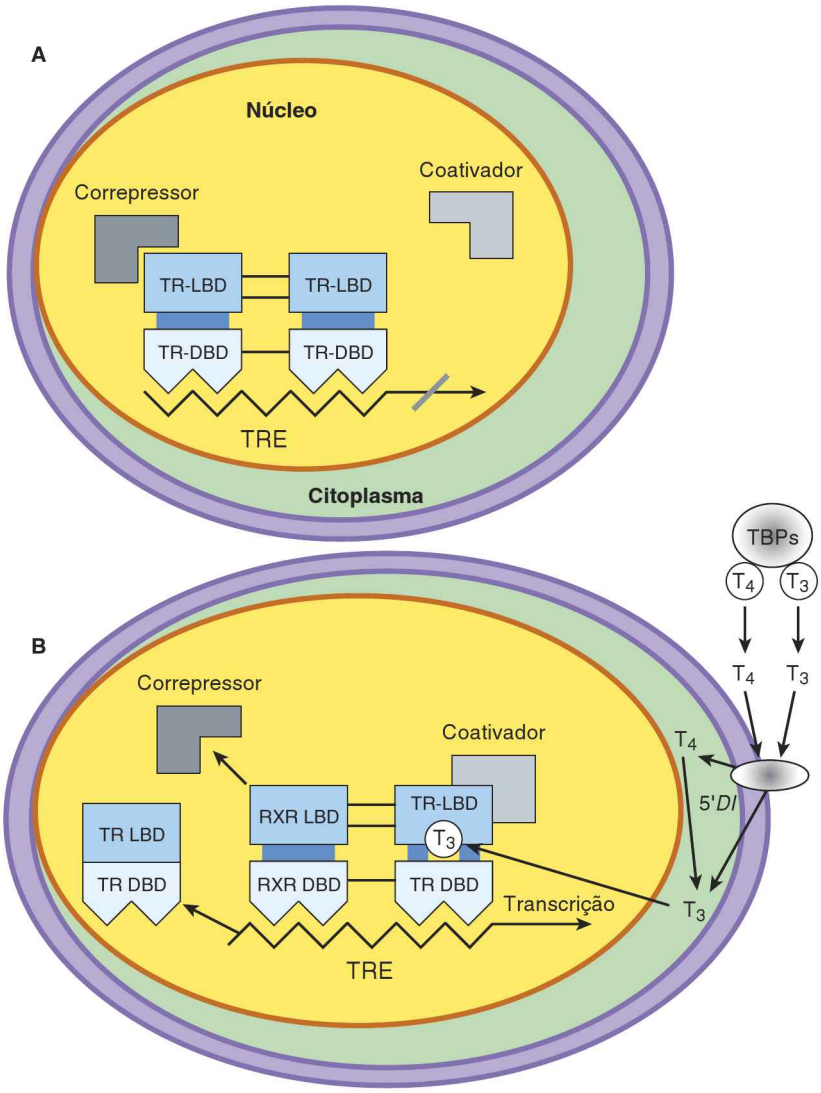


FIGURA 38-4 Modelo da interação da T_3 com o receptor de T_3. **A**: *Fase inativa* — o dímero do receptor de T_3 sem ligante, ligado ao elemento de resposta do hormônio tireoidiano (TRE, de *thyroid response element*), juntamente com correpressores, atua como supressor da transcrição gênica. **B**: *Fase ativa* — a T_3 e a T_4 circulam ligadas às proteínas de ligação do hormônio tireoidiano (TBPs, de *thyroid-binding proteins*). Os hormônios livres são transportados para dentro da célula por um sistema de transporte específico. No citoplasma, a T_4 é convertida em T_3 pela 5′-desiodinase (5′DI); a seguir, a T_3 desloca-se para o núcleo, onde se liga ao domínio de ligação de ligante do monômero do receptor de hormônio tireoidiano (TR, de *thyroid receptor*). Isso promove a ruptura do homodímero do TR e a heterodimerização com o receptor de retinoide X (RXR, de *retinoid X receptor*) no TRE, o deslocamento dos correpressores e a ligação dos coativadores. O complexo TR-coativador ativa a transcrição gênica, levando à alteração da síntese de proteínas e do fenótipo celular. TR-LBD, domínio de ligação de ligante do receptor de T_3 (de *T_3 receptor ligand-binding domain*); TR-DBD, domínio de ligação do DNA do receptor de T_3 (de *T_3 receptor DNA-binding domain*); RXR-LBD, domínio de ligação de ligante do receptor de retinoide X; RXR-DBD, domínio de ligação do DNA do receptor de retinoide X; T_3, tri-iodotironina; T_4, tetraiodotironina, L-tiroxina. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2007.)

a T_3 e a T_4 são qualitativamente semelhantes, podem ser consideradas como um único hormônio na discussão a seguir.

O hormônio tireoidiano é essencial para o desenvolvimento e o funcionamento dos tecidos nervoso, esquelético e reprodutivo. Seus efeitos dependem da síntese de proteínas, bem como da potencialização da secreção e da ação do hormônio do crescimento. A privação de hormônio tireoidiano no início da vida resulta em retardo mental irreversível e nanismo — que são típicos do cretinismo congênito.

Os efeitos observados no crescimento e na calorigênese são acompanhados de influência geral sobre o metabolismo de fármacos, bem como de carboidratos, lipídeos, proteínas e vitaminas. Muitas dessas alterações dependem da atividade de outros hormônios ou são modificadas por eles. Em contrapartida, as taxas de secreção e de degradação de praticamente todos os outros hormônios, incluindo as catecolaminas, o cortisol, os estrogênios, a testosterona e a insulina, são afetadas pelo estado da tireoide.

Muitas das manifestações da hiperatividade da tireoide assemelham-se às da hiperatividade do sistema nervoso simpático (particularmente no sistema cardiovascular), embora os níveis de catecolaminas não estejam aumentados. Na presença de alterações na atividade da tireoide, são observadas alterações na atividade da adenililciclase estimulada por catecolaminas, conforme determinado pelo AMPc.

TABELA 38-4 Manifestações da tireotoxicose e do hipotireoidismo

Sistema	Tireotoxicose	Hipotireoidismo
Pele e anexos	Pele quente e úmida; sudorese; intolerância ao calor; pelos finos; unhas de Plummer; dermatopatia pré-tibial (doença de Graves)	Pele pálida, fria e intumescida; cabelos secos e quebradiços; unhas quebradiças
Olhos, face	Retração da pálpebra superior com olhar arregalado; edema periorbitário; exoftalmia; diplopia (doença de Graves)	Pálpebras caídas; edema periorbitário; perda das sobrancelhas no lado temporal; face com edema não depressível; macroglossia
Sistema cardiovascular	Diminuição da resistência vascular periférica; aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da pressão do pulso; insuficiência cardíaca de alto débito; aumento dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos; arritmias; angina	Aumento da resistência vascular periférica; diminuição da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da pressão do pulso, insuficiência cardíaca de baixo débito; ECG: bradicardia, prolongamento do intervalo PR, onda T achatada, baixa voltagem; derrame pericárdico
Sistema respiratório	Dispneia; diminuição da capacidade vital	Derrames pleurais; hipoventilação e retenção de CO_2
Sistema gastrintestinal	Aumento do apetite; frequência aumentada do trânsito intestinal; hipoproteinemia	Diminuição do apetite; frequência reduzida do trânsito intestinal; ascite
Sistema nervoso central	Nervosismo; hipercinesia, labilidade emocional	Letargia; diminuição geral dos processos mentais; neuropatias
Sistema musculoesquelético	Fraqueza e fadiga muscular; aumento dos reflexos tendíneos profundos; hipercalcemia; osteoporose	Rigidez e fadiga muscular; diminuição dos reflexos tendíneos profundos; aumento da fosfatase alcalina, da LDH e da AST
Sistema renal	Poliúria leve; aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular	Comprometimento da excreção de água; redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular
Sistema hematopoiético	Aumento da eritropoese; anemia[1]	Diminuição da eritropoese; anemia[1]
Sistema reprodutor	Irregularidades menstruais; fertilidade diminuída; aumento do metabolismo dos esteroides gonadais	Hipermenorreia; infertilidade; diminuição da libido; impotência; oligospermia; redução do metabolismo dos esteroides gonadais
Sistema metabólico	Aumento do metabolismo basal; balanço nitrogenado negativo; hiperglicemia; aumento dos ácidos graxos livres; diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos; aumento da degradação hormonal; aumento das necessidades de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis; aumento do metabolismo dos fármacos; diminuição da necessidade de varfarina	Diminuição do metabolismo basal; balanço nitrogenado ligeiramente positivo; degradação tardia da insulina, com aumento da sensibilidade; aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos; diminuição da degradação hormonal; necessidades diminuídas de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis; redução do metabolismo de fármacos; aumento da necessidade de varfarina

[1]A anemia do hipertireoidismo costuma ser normocrômica e causada por aumento da renovação dos eritrócitos. A anemia do hipotireoidismo pode ser normocrômica, hipercrômica ou hipocrômica e causada por redução da taxa de produção, diminuição da absorção de ferro e de ácido fólico ou presença de anemia perniciosa autoimune. LDH, desidrogenase láctica; AST, aspartato-aminotransferase.

As possíveis explicações incluem aumento na quantidade de receptores β ou maior amplificação do sinal dos receptores β. Outros sintomas clínicos que lembram uma atividade excessiva da epinefrina (adrenalina) – e que são parcialmente aliviados com antagonistas dos receptores adrenérgicos – incluem retardo do piscar e retração das pálpebras, tremor, sudorese excessiva, ansiedade e nervosismo. Observa-se a constelação oposta de efeitos no hipotireoidismo (Tabela 38-4).

Preparações de hormônios tireoidianos

Ver seção Preparações disponíveis, no final do capítulo. Essas preparações podem ser sintéticas (levotiroxina, liotironina, liotrix) ou de origem animal (tireoide dessecada).

Os hormônios tireoidianos não são efetivos e podem ser prejudiciais no tratamento da obesidade, do sangramento vaginal anormal ou da depressão se os níveis desses hormônios estiverem normais. Relatos não científicos de um efeito benéfico da administração de T_3 com antidepressivos não foram confirmados em um estudo controlado.

A levotiroxina sintética é a preparação de escolha para a terapia de reposição e supressão tireoidiana, em virtude de sua estabilidade, uniformidade de conteúdo, baixo custo, ausência de proteína estranha alergênica, determinação laboratorial fácil dos níveis séricos e meia-vida longa (sete dias), possibilitando a administração uma vez ao dia. Além disso, a T_4 é convertida em T_3 no interior da célula; por conseguinte, a administração de T_4 resulta na produção de ambos os hormônios. Os preparados genéticos de levotiroxina proporcionam eficácia comparável e apresentam custo mais baixo do que as preparações comercializadas.

Embora a liotironina (T_3) seja 3 a 4 vezes mais potente do que a levotiroxina, não é recomendada para a terapia de reposição de rotina, devido à meia-vida mais curta (24 horas), que exige múltiplas doses diárias, ao custo mais elevado e à maior dificuldade de monitorar a adequação da reposição com exames laboratoriais convencionais. Além disso, devido à maior atividade hormonal e ao consequente risco aumentado de cardiotoxicidade, a T_3 deve ser evitada em pacientes com doença cardíaca. É mais bem utilizada para supressão a curto prazo do TSH. Como a administração oral de T_3 é desnecessária, não há necessidade de utilizar a mistura de tiroxina e liotironina (liotrix) de maior custo em vez da levotiroxina.

O uso de tireoide dessecada em lugar de preparações sintéticas nunca se justifica, visto que as desvantagens da antigenicidade

proteica, da instabilidade do produto, das concentrações variáveis do hormônio e da dificuldade de monitoração laboratorial superam, de longe, a vantagem de seu baixo custo. As quantidades significativas de T_3 encontradas em alguns extratos tireoidianos e no liotrix podem produzir elevações significativas dos níveis de T_3 e da toxicidade. As doses equivalentes são de 100 mg de tireoide dessecada, 100 mcg de levotiroxina e 37,5 mcg de liotironina.

O prazo de validade das preparações de hormônios sintéticos é de cerca de dois anos, particularmente se armazenadas em frascos escuros para minimizar a desiodação espontânea. O prazo de validade da tireoide dessecada não está bem estabelecido, porém sua potência é mais bem preservada se o produto for mantido seco.

AGENTES ANTITIREOIDIANOS

A redução da atividade da tireoide e dos efeitos de seus hormônios pode ser obtida por fármacos que interferem na produção dos hormônios tireoidianos, por agentes que modificam a resposta dos tecidos a esses hormônios ou pela destruição da glândula com irradiação ou cirurgia. Os bociógenos são agentes que suprimem a secreção de T_3 e de T_4 para níveis subnormais, aumentando assim o TSH, que, por sua vez, produz aumento de tamanho da glândula (bócio). Os compostos antitireoidianos usados clinicamente incluem as tioamidas, os iodetos e o iodo radioativo.

TIOAMIDAS

As tioamidas, metimazol e propiltiouracila, constituem os principais fármacos utilizados no tratamento da tireotoxicose. No Reino Unido, o carbimazol, que é convertido em metimazol *in vivo*, é amplamente utilizado. O metimazol é cerca de dez vezes mais potente do que a propiltiouracila e constitui o fármaco de escolha em adultos e crianças. Em virtude da tarja preta alertando sobre a ocorrência de hepatite grave, a propiltiouracila deve ser reservada para uso durante o primeiro trimestre de gravidez, na tempestade tireoidiana e em pacientes que apresentam reações adversas ao metimazol (outras que não agranulocitose ou hepatite). As estruturas químicas desses compostos são apresentadas na Figura 38-5. O grupo tiocarbamida é essencial para a atividade antitireoidiana.

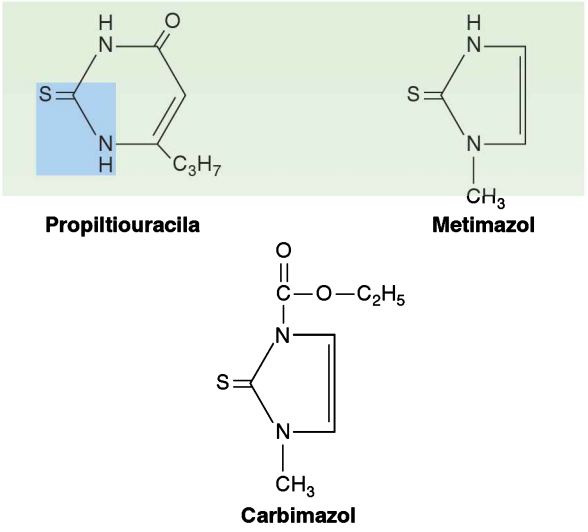


FIGURA 38-5 Estrutura das tioamidas. A metade tiocarbamida é mostrada em cor.

Farmacocinética

O metimazol é totalmente absorvido, porém em taxas variáveis. Acumula-se rapidamente na glândula tireoide e apresenta um volume de distribuição semelhante ao da propiltiouracila. A excreção é mais lenta que a da propiltiouracila; 65 a 70% de uma dose são recuperados na urina em 48 horas.

Em contrapartida, a propiltiouracila é rapidamente absorvida, alcançando níveis séricos máximos depois de uma hora. A biodisponibilidade de 50 a 80% pode ser decorrente de sua absorção incompleta ou de um acentuado efeito de primeira passagem no fígado. O volume de distribuição aproxima-se daquele da água corporal total, com acúmulo na glândula tireoide. A maior parte de uma dose ingerida de propiltiouracila é excretada pelos rins na forma de glicuronídeo inativo em 24 horas.

A meia-vida plasmática curta desses fármacos (1,5 hora para a propiltiouracila e 6 horas para o metimazol) tem pouca influência sobre a duração da ação antitireoidiana ou sobre o intervalo entre as doses, visto que ambos os fármacos são acumulados pela glândula tireoide. No caso da propiltiouracila, é razoável administrar o fármaco a cada 6 a 8 horas, visto que uma dose única de 100 mg pode inibir a organificação do iodo em 60% durante 7 horas. Como a administração de uma dose única de 30 mg de metimazol exerce um efeito antitireoidiano por mais de 24 horas, a prescrição de uma dose diária única mostra-se efetiva no tratamento do hipertireoidismo leve a grave.

Ambas as tioamidas atravessam a barreira placentária e concentram-se na tireoide fetal, exigindo cautela quando esses fármacos são usados durante a gravidez. Devido ao risco de hipotireoidismo fetal, ambas as tioamidas são classificadas na categoria D de gravidez da *Food and Drug Administration* (evidências de risco para o feto humano, com base em dados de reações adversas de pesquisa ou experiência do produto comercializado, ver Capítulo 59). Das duas tioamidas, a propiltiouracila é preferível durante o primeiro trimestre de gravidez, uma vez que se liga mais fortemente às proteínas e, portanto, atravessa a placenta com menos facilidade. Além disso, o metimazol tem sido associado, ainda que raramente, a malformações congênitas. Ambas as tioamidas são secretadas em baixas concentrações no leite materno, porém são consideradas seguras durante o aleitamento.

Farmacodinâmica

As tioamidas atuam por múltiplos mecanismos. A principal ação desses fármacos consiste em impedir a síntese de hormônio ao inibir as reações catalisadas pela tireoide peroxidase, bloqueando a organificação do iodo. Além disso, bloqueiam o acoplamento das iodotirosinas e não bloqueiam a captação de iodeto pela glândula. A propiltiouracila e (em grau muito menor) o metimazol inibem a desiodação periférica da T_4 e da T_3 (Figura 38-1). Como esses fármacos afetam mais a síntese do que a liberação dos hormônios tireoidianos, o início de ação é lento, com frequência exigindo 3 a 4 semanas para ocorrer depleção das reservas de T_4.

Toxicidade

Ocorrem reações adversas às tioamidas em 3 a 12% dos pacientes tratados. A maioria das reações é observada precocemente, em

particular náuseas e desconforto gastrintestinal. Pode ocorrer uma sensação alterada do paladar ou do olfato com o metimazol. O efeito colateral mais comum consiste em exantema pruriginoso maculopapular (4 a 6%), algumas vezes acompanhado de sinais sistêmicos, como febre. Os efeitos colaterais raros incluem exantema urticariforme, vasculite, reação semelhante ao lúpus, linfadenopatia, hipoprotrombinemia, dermatite esfoliativa, polisserosite e artralgia aguda. Foi relatado um risco aumentado de hepatite grave, algumas vezes levando à morte, com a propiltiouracila (tarja preta de alerta), de modo que seu uso deve ser evitado em crianças e adultos, a não ser que não se disponha de outra opção. A icterícia colestática é mais comum com o metimazol do que com a propiltiouracila. Além disso, podem ocorrer elevações assintomáticas dos níveis de transaminases.

A complicação mais perigosa consiste em agranulocitose (contagem de granulócitos < 500 células/mm^3), uma reação adversa rara, porém potencialmente fatal. Ocorre em 0,1 a 0,5% dos pacientes em uso de tioamidas, porém o risco pode aumentar em pacientes de idade mais avançada, bem como naqueles que recebem terapia com mais de 40 mg/dia de metimazol. Em geral, a reação é rapidamente reversível com a interrupção do fármaco; entretanto, pode ser necessário instituir uma terapia com antibióticos de amplo espectro para as infecções que ocorrem como complicação. Os fatores de estimulação de colônias (p. ex., G-CSF; ver Capítulo 33) podem acelerar a recuperação dos granulócitos. A sensibilidade cruzada entre a propiltiouracila e o metimazol é de cerca de 50%; por conseguinte, não se recomenda substituir um fármaco por outro em pacientes com reações graves.

INIBIDORES ANIÔNICOS

Os ânions monovalentes, como o perclorato (ClO_4^-), o pertecnetato (TcO_4^-) e o tiocianato (SCN^-), podem bloquear a captação de iodeto pela glândula por meio da inibição competitiva do mecanismo de transporte do iodeto. Como esses efeitos podem ser revertidos com o uso de grandes doses de iodeto, sua eficácia é um tanto imprevisível.

O principal uso clínico do perclorato de potássio consiste em bloquear a recaptação de I^- pela tireoide em pacientes com hipertireoidismo induzido por iodeto (p. ex., hipertireoidismo induzido por amiodarona). Todavia, o perclorato de potássio raramente é usado para fins clínicos, visto que está associado ao desenvolvimento de anemia aplásica.

IODETOS

Antes da introdução das tioamidas na década de 1940, os iodetos eram os principais agentes antitireoidianos. Hoje, raramente são utilizados como terapia única.

Farmacodinâmica

Os iodetos exercem várias ações sobre a tireoide; inibem a organificação e a liberação dos hormônios e diminuem tanto o tamanho quanto a vascularidade da glândula hiperplásica. Nos indivíduos suscetíveis, os iodetos podem induzir hipertireoidismo (fenômeno de Jod-Basedow) ou precipitar hipotireoidismo.

Quando administrados em doses farmacológicas (> 6 mg/dia), a principal ação dos iodetos consiste em inibir a liberação de hormônio, possivelmente pela inibição da proteólise da tireoglobulina. Observa-se uma rápida melhora dos sintomas tireotóxicos — em 2 a 7 dias —, daí o valor da terapia com iodeto na tempestade tireoidiana. Além disso, os iodetos diminuem a vascularização, o tamanho e a fragilidade da glândula hiperplásica, o que torna esses agentes valiosos na preparação pré-operatória do paciente para cirurgia.

Uso clínico do iodeto

As desvantagens da terapia com iodeto incluem o aumento das reservas intraglandulares de iodo, o que pode retardar o início da terapia com tioamidas ou impedir o uso de iodo radioativo durante várias semanas. Por conseguinte, os iodetos devem ser iniciados após a instituição da terapia com tioamidas e evitados se existir a possibilidade de tratamento com iodo radioativo. O iodeto não deve ser utilizado isoladamente, visto que a glândula irá escapar do bloqueio em 2 a 8 semanas, e sua suspensão pode provocar grave exacerbação da tireotoxicose em uma glândula com quantidade abundante de iodo. Deve-se evitar o uso crônico de iodetos durante a gravidez, visto que eles atravessam a placenta e podem causar bócio no feto. Nas emergências de irradiação envolvendo a liberação de isótopos de iodo radioativos, os efeitos bloqueadores do iodeto de potássio sobre a tireoide podem proteger a glândula de lesão subsequente se for administrado antes da exposição à irradiação.

Toxicidade

As reações adversas ao iodo (iodismo) são incomuns e, na maioria dos casos, reversíveis com a interrupção. Essas reações incluem erupção acneiforme (semelhante àquela do bromismo), aumento de volume das glândulas salivares, ulcerações das mucosas, conjuntivite, rinorreia, febre medicamentosa, gosto metálico, distúrbios hemorrágicos e, raramente, reações anafilactoides.

IODO RADIOATIVO

O I^{131} é o único isótopo usado no tratamento da tireotoxicose (outros são empregados no estabelecimento do diagnóstico). Quando administrado por via oral em solução na forma de I^{131} de sódio, é rapidamente absorvido, concentrado pela tireoide e incorporado nos folículos de armazenamento. Seu efeito terapêutico depende da emissão de raios β, com meia-vida efetiva de cinco dias e faixa de penetração de 400 a 2.000 mcm. Poucas semanas após sua administração, ocorre destruição do parênquima da tireoide, evidenciada por intumescimento e necrose do epitélio, desorganização dos folículos, edema e infiltração de leucócitos. As vantagens do iodo radioativo incluem administração fácil, eficácia, baixo custo e ausência de dor. A preocupação quanto à possibilidade de lesão genética induzida por irradiação, leucemia e neoplasia não foi corroborada depois de mais de 50 anos de experiência clínica com a terapia com iodo radioativo para o hipertireoidismo. O iodo radioativo não deve ser administrado a mulheres grávidas ou mães durante lactação, visto que atravessa a placenta para destruir a glândula tireoide do feto e é excretado no leite materno.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Os β-bloqueadores sem atividade simpatomimética intrínseca (p. ex., metoprolol, propranolol, atenolol) constituem adjuvantes terapêuticos efetivos no tratamento da tireotoxicose, visto que muitos dos sintomas simulam aqueles associados à estimulação simpática. O propranolol tem sido o bloqueador β mais amplamente estudado e utilizado na terapia da tireotoxicose. Os β-bloqueadores produzem melhora clínica dos sintomas

TABELA 38-5 Etiologia e patogenia do hipotireoidismo

Causa	Patogenia	Bócio	Grau de hipotireoidismo
Tireoidite de Hashimoto	Destruição autoimune da tireoide	Presente em uma fase precoce, ausente posteriormente	Leve a grave
Induzido por fármacos[1]	Bloqueio da formação de hormônio[2]	Presente	Leve a moderado
Disormonogênese	Comprometimento da síntese de T_4 devido à deficiência enzimática	Presente	Leve a grave
Radiação, I^{131}, raios X, tireoidectomia	Destruição ou remoção da glândula	Ausente	Grave
Congênito (cretinismo)	Atireoidismo ou tireoide ectópica, deficiência de iodo; anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH	Ausente ou presente	Grave
Secundário (deficiência de TSH)	Doença hipofisária ou hipotalâmica	Ausente	Leve

[1]Iodetos, lítio, fluoreto, tioamidas, ácido aminossalicílico, fenilbutazona, amiodarona, perclorato, etionamida, tiocianato, citosinas (interferonas, interleucinas), bexaroteno, inibidores da tirosinocinase, entre outros. Ver Tabela 38-3.

[2]Ver Tabela 38-3 para a patogenia específica.

hipertireoidianos, porém não costumam alterar os níveis de hormônios tireoidianos. O propranolol em doses acima de 160 mg/dia também pode reduzir os níveis de T_3 em cerca de 20% ao inibir a conversão periférica de T_4 em T_3.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS TIREOIDIANOS E ANTITIREOIDIANOS

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo, que é uma síndrome causada pela deficiência de hormônios tireoidianos, manifesta-se, em grande parte, por uma diminuição reversível de todas as funções corporais (Tabela 38-4). Em lactentes e crianças, ocorre um acentuado retardo do crescimento e do desenvolvimento, resultando em nanismo e retardo mental irreversível.

A etiologia e a patogenia do hipotireoidismo estão resumidas na Tabela 38-5. Pode ocorrer hipotireoidismo com ou sem aumento de tamanho da tireoide (bócio). O diagnóstico laboratorial de hipotireoidismo no adulto é facilmente estabelecido pela combinação de níveis baixos de tiroxina livre e níveis séricos elevados de TSH (Tabela 38-2).

Nos Estados Unidos, a causa atual mais comum de hipotireoidismo é, provavelmente, a tireoidite de Hashimoto, um distúrbio imunológico observado em indivíduos geneticamente predispostos. Nessa condição, há evidências de imunidade humoral na presença de anticorpos antitireoidianos e sensibilização dos linfócitos a antígenos da tireoide. Certos medicamentos também podem causar hipotireoidismo (Tabela 38-5).

TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO

À exceção do hipotireoidismo causado por fármacos, que pode ser tratado, em alguns casos, pela simples remoção do agente depressor, a estratégia geral de terapia de reposição é apropriada. A preparação mais satisfatória é a levotiroxina, administrada como preparação comercial ou genérica. Não foi constatado que o tratamento com a associação de levotiroxina mais liotironina seja superior ao uso da levotiroxina apenas. Os lactentes e as crianças necessitam de quantidades maiores de T_4 por quilograma de peso corporal do que os adultos. A dose média para lactentes de 1 a 6 meses é de 10 a 15 mcg/kg/dia, enquanto a dose média administrada a um adulto é de cerca de 1,7 mcg/kg/dia. Adultos de idade mais avançada (> 65 anos) podem necessitar de uma menor quantidade de tiroxina para reposição. Observa-se certa variabilidade na absorção da tiroxina, de modo que essa dosagem irá variar de paciente para paciente. Como as interações com certos alimentos (p. ex., farelo, soja, café) e fármacos (Tabela 38-3) podem comprometer a absorção, a tiroxina deve ser administrada com o estômago vazio (p. ex., 30 minutos antes das refeições ou uma hora depois, ou ao deitar). Devido à meia-vida longa de sete dias, a tiroxina pode ser administrada uma vez ao dia. As crianças devem ser monitoradas quanto ao crescimento e desenvolvimento normais. É conveniente determinar os níveis séricos de TSH e de tiroxina livre a intervalos regulares, e o TSH deve ser mantido dentro de uma faixa ideal de 0,5 a 2,5 mU/L. São necessárias 6 a 8 semanas após o início de uma determinada dose de tiroxina para alcançar níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico. Por conseguinte, as mudanças nas doses devem ser feitas lentamente.

No hipotireoidismo de longa duração, em pacientes de idade mais avançada e naqueles com doença cardíaca subjacente, é indispensável iniciar o tratamento com doses reduzidas. Nesses pacientes adultos, a levotiroxina é administrada em uma dose de 12,5 a 25 mcg/dia, durante 2 semanas, com aumentos na dose diária de 12,5 a 25 mcg a cada 2 semanas, até obter um estado de eutireoidismo ou ocorrer toxicidade medicamentosa. Em pacientes de mais idade, o coração torna-se muito sensível ao nível de tiroxina circulante, e, se houver desenvolvimento de angina de peito ou de arritmia cardíaca, é essencial interromper ou reduzir de imediato a dose de tiroxina. Em pacientes mais jovens ou naqueles com doença muito leve, pode-se iniciar imediatamente a terapia de reposição integral.

A toxicidade da tiroxina está diretamente relacionada com o nível hormonal. Nas crianças, os sinais de toxicidade da tiroxina podem consistir em inquietação, insônia e aceleração na maturação e no crescimento dos ossos. Nos adultos, os sintomas de apresentação podem consistir em aumento do nervosismo, intolerância ao calor, episódios de palpitação e taquicardia ou perda de peso inexplicável. Na presença desses sintomas, é importante monitorar os níveis séricos de TSH (Tabela 38-2), que irão determinar se os sintomas são devidos a níveis sanguíneos

excessivos de tiroxina. O tratamento crônico em excesso com T_4, particularmente em pacientes idosos, pode aumentar o risco de fibrilação atrial e osteoporose acelerada.

Problemas especiais no tratamento do hipotireoidismo

A. Mixedema e doença da artéria coronária

Como o mixedema costuma ocorrer em indivíduos de mais idade, a doença muitas vezes está associada a doença da artéria coronária subjacente. Nessa situação, os baixos níveis de hormônio tireoidiano circulante protegem efetivamente o coração contra as demandas crescentes que poderiam resultar em angina de peito ou infarto do miocárdio. A correção do mixedema precisa ser feita com cautela, a fim de evitar o desenvolvimento de arritmias, angina ou infarto agudo do miocárdio. Quando indicada, a cirurgia de artéria coronária deve ser realizada em primeiro lugar, antes da correção do mixedema pela administração de tiroxina.

B. Coma mixedematoso

O coma mixedematoso representa um estado terminal do hipotireoidismo não tratado. Está associado à fraqueza progressiva, torpor, hipotermia, hipoventilação, hipoglicemia, hiponatremia, intoxicação hídrica, choque e morte.

O coma mixedematoso é uma emergência médica. O paciente deve ser tratado na unidade de tratamento intensivo, visto que pode haver necessidade de intubação traqueal e ventilação mecânica. As doenças associadas, como infecção ou insuficiência cardíaca, devem ser tratadas com terapia apropriada. É importante administrar todas as preparações por via intravenosa, visto que os pacientes com coma mixedematoso absorvem inadequadamente os fármacos por outras vias. Devem-se administrar líquidos intravenosos com cautela, a fim de evitar um aporte excessivo de água. Esses pacientes apresentam grandes reservas de sítios de ligação de T_3 e T_4 não ocupados, que devem ser ocupados para que haja tiroxina livre adequada para afetar o metabolismo tecidual. Por conseguinte, o tratamento de escolha no coma mixedematoso consiste na administração de uma dose de ataque de levotiroxina por via intravenosa — em geral 300 a 400 mcg no início, seguidos de 50 a 100 mcg ao dia. Pode-se utilizar também a T_3 por via intravenosa, porém pode ser mais cardiotóxica e mais difícil de monitorar. A hidrocortisona intravenosa está indicada se o paciente apresenta insuficiência hipofisária ou suprarrenal associada, porém provavelmente não seja necessária na maioria dos pacientes com mixedema primário. Os opioides e os sedativos devem ser utilizados com extrema cautela.

C. Hipotireoidismo e gravidez

As mulheres com hipotireoidismo com frequência apresentam ciclos anovulatórios e, portanto, são relativamente inférteis até o restabelecimento do estado eutireoidiano. Essa observação levou ao uso disseminado do hormônio tireoidiano para a infertilidade, embora não haja evidências de sua utilidade em pacientes eutireoidianas inférteis. Na mulher grávida com hipotireoidismo e em uso de tiroxina, é extremamente importante que a dose diária de tiroxina seja adequada, visto que o desenvolvimento inicial do cérebro fetal depende da tiroxina materna. Em muitas pacientes com hipotireoidismo, é necessário um aumento da dose de tiroxina (cerca de 30 a 50%) para normalizar os níveis séricos de TSH durante a gravidez. É razoável aconselhar as mulheres a tomar um comprimido adicional de 25 mcg de tiroxina tão logo estejam grávidas e estabelecer um intervalo de pelo menos 4 horas entre a tiroxina e as vitaminas pré-natais. Devido aos níveis maternos elevados de TBG e, portanto, aos níveis totais elevados de T_4, as doses maternas adequadas de tiroxina exigem a manutenção dos níveis de TSH entre 0,5 e 3,0 mU/L, com a T_4 total dentro da faixa superior da normalidade ou acima.

D. Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico, definido por níveis elevados de TSH e níveis normais de hormônio tireoidiano, é encontrado em 4 a 10% da população geral, porém aumenta para 20% em mulheres com mais de 50 anos. O consenso de organizações especializadas em tireoide concluiu que a terapia com hormônio tireoidiano deve ser considerada para pacientes com níveis de TSH acima de 10 mUI/L, enquanto a monitoração rigorosa do TSH é apropriada para pacientes com elevações menores do TSH.

E. Hipotireoidismo induzido por fármacos

O hipotireoidismo induzido por fármacos (Tabela 38-3) pode ser tratado de modo satisfatório por terapia com levotiroxina se não for possível interromper o agente agressor. No caso do hipotireoidismo induzido por amiodarona, a terapia com levotiroxina pode ser necessária, mesmo após a suspensão da amiodarona, devido à meia-vida muito longa.

HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo (tireotoxicose) é a síndrome clínica que surge quando os tecidos ficam expostos a níveis elevados de hormônio tireoidiano (Tabela 38-4).

DOENÇA DE GRAVES

A forma mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves, ou bócio tóxico difuso. A Tabela 38-4 fornece os sinais e os sintomas de apresentação da doença de Graves.

Fisiopatologia

A doença de Graves é considerada um distúrbio autoimune em que os linfócitos T auxiliares estimulam os linfócitos B a sintetizar anticorpos dirigidos contra antígenos da tireoide. O anticorpo anteriormente citado (TSH-R Ab [stim]) é dirigido contra o sítio receptor de TSH na membrana da célula tireoidiana e tem a capacidade de estimular o crescimento e atividade de biossíntese dessa célula. Ocorre remissão espontânea, porém alguns pacientes necessitam de anos de terapia com fármacos antitireoidianos.

Diagnóstico laboratorial

Na maioria dos pacientes com hipertireoidismo, os níveis de T_3, T_4, FT_4 e FT_3 estão elevados, enquanto o nível de TSH está suprimido (Tabela 38-2). Em geral, a captação de iodo radioativo também está acentuadamente elevada. Com frequência, verifica-se a presença de anticorpos antitireoglobulina, antitireoide peroxidase e TSH-R Ab [stim].

Tratamento da doença de Graves

Os três métodos principais para controlar o hipertireoidismo consistem em terapia com agentes antitireoidianos, tireoidectomia cirúrgica e destruição da glândula com iodo radioativo.

A. Terapia com agentes antitireoidianos

A terapia farmacológica é de grande utilidade em pacientes jovens com glândulas pequenas e doença leve. Administra-se

metimazol ou propiltiouracila até que a doença sofra remissão espontânea. Esta é a única terapia que deixa a glândula tireoide intacta; entretanto, exige um longo período de tratamento e observação (12 a 18 meses), e existe uma incidência de recidiva de 50 a 70%.

O metimazol é preferível à propiltiouracila (exceto durante a gravidez e na tempestade tireoidiana), devido ao menor risco de lesão hepática grave e à possibilidade de administração uma vez ao dia, o que pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento. Em geral, a terapia com agentes antitireoidianos é iniciada em doses fracionadas, passando para a terapia de manutenção com doses diárias únicas quando o paciente torna-se clinicamente eutireoidiano. Todavia, a tireotoxicose leve a moderadamente grave com frequência pode ser controlada com a administração inicial de metimazol em dose única de 20 a 40 mg pela manhã, durante 4 a 8 semanas, para normalizar os níveis hormonais. A terapia de manutenção requer 5 a 15 mg uma vez ao dia. Como alternativa, a terapia é iniciada com propiltiouracila, na dose de 100 a 150 mg a cada 6 ou 8 horas, até o paciente se tornar eutireoidiano, seguida de redução gradual da dose para o nível de manutenção de 50 a 150 mg, uma vez ao dia. Além de inibir a organificação do iodo, a propiltiouracila também inibe a conversão de T_4 em T_3, de modo que o fármaco reduz o nível de hormônio tireoidiano ativado mais rapidamente do que o metimazol. A melhor orientação clínica indicando a ocorrência de remissão consiste na redução de tamanho do bócio. Os exames laboratoriais de maior utilidade na monitoração do curso da terapia incluem os níveis séricos de FT_3, FT_4 e TSH.

As reações aos agentes antitireoidianos já foram descritas. Uma erupção cutânea menor frequentemente pode ser controlada com anti-histamínico. Como a reação mais grave de agranulocitose costuma ser precedida de faringite ou febre alta, os pacientes em uso de agentes antitireoidianos devem ser instruídos a suspender o fármaco e a procurar assistência médica imediata se esses sintomas surgirem. Nessas circunstâncias, estão indicadas as contagens de leucócitos e a contagem diferencial, bem como a cultura de material da orofaringe, seguida de antibioticoterapia apropriada. O tratamento também deve ser interrompido se houver elevação significativa das transaminases.

B. Tireoidectomia

A tireoidectomia quase total constitui o tratamento de escolha para pacientes com glândulas muito volumosas ou bócios multinodulares. Os pacientes são tratados com fármacos antitireoidianos até alcançar o estado eutireoidiano (cerca de seis semanas). Além disso, durante 10 a 14 dias antes da cirurgia, recebem uma solução saturada de iodeto de potássio, 5 gotas duas vezes ao dia, para diminuir a vascularização da glândula e simplificar a cirurgia. Cerca de 80 a 90% dos pacientes necessitam de suplementação com hormônio tireoidiano após tireoidectomia subtotal.

C. Iodo radioativo

A terapia com iodo radioativo utilizando I^{131} constitui o tratamento preferido para a maioria dos pacientes com mais de 21 anos. Nos pacientes que não apresentam doença cardíaca, pode-se administrar imediatamente a dose terapêutica, em uma faixa de 80 a 120 μCi/g de peso estimado da tireoide, corrigido para a captação. Em pacientes com doença cardíaca subjacente ou tireotoxicose grave, bem como nos pacientes idosos, é conveniente realizar o tratamento com agentes antitireoidianos (de preferência metimazol) até alcançar um estado de eutireoidismo. Em seguida, a medicação é interrompida durante 5 a 7 dias antes da administração da dose apropriada de I^{131}. Os iodetos devem ser evitados, a fim de garantir uma captação máxima de I^{131}. Dentro de 6 a 12 semanas após a administração de iodo radioativo, a glândula diminui de tamanho, e o paciente em geral torna-se eutireoidiano ou desenvolve hipotireoidismo. Pode ser necessária uma segunda dose em alguns pacientes. Ocorre hipotireoidismo em cerca de 80% dos casos após terapia com iodo radioativo. Os níveis séricos de FT_4 e TSH devem ser monitorados regularmente. Quando se verifica o desenvolvimento de hipotireoidismo, deve-se instituir uma reposição imediata com levotiroxina oral, em uma dose de 50 a 150 mcg.

D. Adjuvantes da terapia antitireoidiana

Durante a fase aguda da tireotoxicose, os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos sem atividade simpatomimética intrínseca mostram-se extremamente úteis. O propranolol, na dose de 20 a 40 mg por via oral a cada 6 horas, ou o metoprolol, na dose de 25 a 50 mg por via oral a cada 6 a 8 horas, irão controlar a taquicardia, a hipertensão e a fibrilação atrial. Os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos são retirados de modo gradual, à medida que se observa a normalização dos níveis séricos de tiroxina. O diltiazem, 90 a 120 mg 3 ou 4 vezes ao dia, pode ser utilizado para controlar a taquicardia em pacientes para os quais o uso de β-bloqueadores esteja contraindicado, como, por exemplo, pacientes com asma. Outros bloqueadores dos canais de cálcio podem não ser tão efetivos quanto o diltiazem. A nutrição adequada e os suplementos vitamínicos são essenciais. Os barbitúricos aceleram a degradação de T_4 (por indução das enzimas hepáticas) e podem ser úteis como sedativos e para reduzir os níveis de T_4. Os sequestradores de ácidos biliares (p. ex., colestiramina) também podem reduzir rapidamente os níveis de T_4 ao aumentar a excreção fecal de T_4.

BÓCIO UNINODULAR TÓXICO E BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

Essas formas de hipertireoidismo costumam ocorrer em mulheres de idade mais avançada portadoras de bócios nodulares. O nível de FT_4 está moderadamente elevado ou, em certas ocasiões, normal, enquanto se observa uma notável elevação dos níveis de FT_3 ou T_3. Os adenomas tóxicos solitários podem ser tratados mediante excisão cirúrgica do adenoma ou terapia com iodo radioativo. Em geral, o bócio multinodular tóxico está associado a um bócio volumoso, e o melhor tratamento consiste em preparação com metimazol (de preferência) ou propiltiouracila, seguida de tireoidectomia subtotal.

TIREOIDITE SUBAGUDA

Durante a fase aguda de uma infecção viral da glândula tireoide, ocorre destruição do parênquima tireoidiano, com liberação transitória dos hormônios tireoidianos armazenados. Pode-se observar um estado semelhante em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Esses episódios de tireotoxicose transitória foram denominados *hipertireoidismo de resolução espontânea*. Em geral, a única medida necessária consiste em terapia de suporte, como agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos sem atividade simpatomimética intrínseca (p. ex., propranolol),

para a taquicardia, bem como ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides para controlar a dor local e a febre. Pode ser necessário o uso de corticosteroides nos casos graves, a fim de controlar a inflamação.

PROBLEMAS ESPECIAIS

Tempestade tireoidiana

A tempestade tireoidiana ou crise tireotóxica, que se manifesta na forma de síndrome potencialmente fatal, consiste em súbita exacerbação aguda de todos os sintomas de tireotoxicose. O tratamento vigoroso é indispensável. A administração de propranolol, 1 a 2 mg lentamente por via intravenosa, ou 40 a 80 mg por via oral a cada 6 horas, é útil para controlar as manifestações cardiovasculares graves. Se o propranolol estiver contraindicado devido à presença de insuficiência cardíaca grave ou asma, a hipertensão e a taquicardia podem ser controladas com diltiazem por via oral, na dose de 90 a 120 mg 3 ou 4 vezes ao dia, ou na forma de infusão intravenosa, 5 a 10 mg/h (apenas para pacientes asmáticos). A liberação dos hormônios tireoidianos da glândula é retardada pela administração de solução saturada de iodeto de potássio, 10 gotas por via oral diariamente. A síntese de hormônio é bloqueada pela administração de propiltiouracila, 250 mg por via oral a cada 6 horas. Se o paciente for incapaz de tomar a propiltiouracila por via oral, pode-se preparar uma formulação por via retal*, administrada em uma dose de 400 mg a cada 6 horas, na forma de enema de retenção. O metimazol também pode ser preparado para administração retal, em uma dose de 60 mg ao dia. A hidrocortisona, 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas, protege o paciente contra o choque e bloqueia a conversão de T_4 em T_3, induzindo uma rápida queda dos níveis sanguíneos de material tireoativo.

A terapia de suporte é essencial para o controle da febre, da insuficiência cardíaca e de qualquer processo mórbido subjacente passível de ter precipitado a tempestade tireoidiana aguda. Em raras situações, quando os métodos já descritos não se mostram adequados para controlar o problema, a plasmaférese ou a diálise peritoneal têm sido usadas para diminuir os níveis de tiroxina circulante.

Oftalmopatia

A oftalmopatia grave é rara e difícil de ser tratada. O controle requer o tratamento efetivo da doença da tireoide, geralmente por excisão cirúrgica total ou ablação da glândula com I^{131}, em conjunto com terapia com prednisona oral (ver adiante). Além disso, pode ser necessário instituir uma terapia local, como, por exemplo, elevação da cabeça para diminuir o edema periorbitário e uso de lágrimas artificiais para aliviar o ressecamento da córnea devido à exoftalmia. Deve-se aconselhar o abandono do tabagismo para impedir a progressão da oftalmopatia. Na presença de reação inflamatória aguda e grave, um curto ciclo de prednisona pode ser efetivo, na dose diária de 60 a 100 mg por via oral durante cerca de uma semana, seguido de 60 a 100 mg em dias alternados, com redução gradual da dose no decorrer de um período de 6 a 12 semanas. Se a esteroidoterapia falhar ou estiver contraindicada, a irradiação da parte posterior da órbita, utilizando radioterapia de alta energia bem colimada, costuma resultar em melhora acentuada do processo agudo. A ameaça de perda da visão constitui uma indicação para descompressão cirúrgica da órbita. A cirurgia das pálpebras ou dos músculos oculares pode ser necessária para corrigir os problemas residuais até a regressão do processo agudo.

Dermopatia

A dermopatia, ou mixedema pré-tibial, frequentemente responde aos corticosteroides tópicos aplicados na área acometida e recobertos com curativo oclusivo.

Tireotoxicose durante a gravidez

Idealmente, as mulheres em idade fértil com doença grave devem receber terapia definitiva com I^{131} ou submeter-se a tireoidectomia subtotal *antes* da gravidez, a fim de evitar qualquer exacerbação aguda da doença durante a gestação ou após o parto. Se houver desenvolvimento de tireotoxicose durante a gravidez, o iodo radioativo está contraindicado, visto que atravessa a placenta e pode causar lesão da tireoide do feto. A propiltiouracila (menos riscos teratogênicos do que o metimazol) pode ser administrada no primeiro trimestre, e, em seguida, pode-se administrar metimazol durante o restante da gestação para evitar a ocorrência de lesão hepática potencial. A dose de propiltiouracila deve ser mantida dentro do mínimo necessário para controlar a doença (i.e., < 300 mg/dia), visto que o fármaco pode afetar a função da glândula tireoide do feto. De modo alternativo, a tireoidectomia subtotal pode ser realizada com segurança durante o segundo trimestre. É essencial administrar suplemento de tireoide durante o restante da gestação.

Doença de Graves neonatal

Pode ocorrer doença de Graves no recém-nascido, em consequência da passagem de TSH-R Ab [stim] materno através da placenta, estimulando a glândula tireoide do neonato, ou devido à transmissão genética do traço ao feto. Os exames laboratoriais revelam níveis elevados de T_4 livre, níveis acentuadamente elevados de T_3 e baixo nível de TSH — em contraste com o lactente normal, cujos níveis de TSH estão elevados ao nascimento. Em geral, detecta-se a presença de TSH-R Ab [stim] no soro tanto da criança quanto da mãe.

Quando causada pela presença de TSH-R Ab [stim] materno, a doença costuma ser autolimitada e desaparece no decorrer de um período de 4 a 12 semanas, coincidindo com a queda dos níveis de TSH-R Ab [stim] do lactente. Entretanto, o tratamento é necessário, tendo em vista o estresse metabólico intenso ao qual está sujeito o lactente. A terapia consiste em propiltiouracila, em uma dose de 5 a 10 mg/kg/dia em doses fracionadas, a intervalos de 8 horas; solução de Lugol (8 mg de iodeto por gota), 1 gota a cada 8 horas; e propranolol, 2 mg/kg/dia em doses fracionadas. É essencial instituir uma terapia de suporte cuidadosa. Se o lactente estiver muito doente, a administração de prednisona por via oral, 2 mg/kg/dia em doses fracionadas, ajuda a bloquear a conversão de T_4 em T_3. Essas medicações são gradualmente reduzidas com a melhora do quadro clínico, podendo ser suspensas em 6 a 12 semanas.

HIPERTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipertireoidismo subclínico é definido pela presença de níveis suprimidos de TSH (abaixo dos valores de referência) em associação a níveis normais de hormônios tireoidianos.

* Para a preparação de um enema de propiltiouracila em suspensão aquosa, devem-se triturar oito comprimidos de 50 mg e misturar o pó em 90 mL de água estéril.

A maior preocupação é a cardiotoxicidade (p. ex., fibrilação atrial), particularmente em indivíduos idosos. O consenso de organizações especializadas concluiu que o tratamento do hipertireoidismo é apropriado para aqueles com níveis de TSH inferiores a 0,1 mUI/L, enquanto a monitoração rigorosa dos níveis de TSH é apropriada para aqueles com menor supressão de TSH.

Tireotoxicose induzida por amiodarona

Além dos pacientes que desenvolvem hipotireoidismo causado por amiodarona, cerca de 3% dos pacientes em uso desse fármaco irão, em vez disto, desenvolver hipertireoidismo. Foram relatados dois tipos de tireotoxicose induzida por amiodarona: a tireotoxicose induzida por iodo (tipo I), que costuma ocorrer em indivíduos com doença subjacente da tireoide (p. ex., bócio multinodular), e a tireoidite inflamatória (tipo II), que ocorre em pacientes sem doença da tireoide, devido ao extravasamento de hormônio tireoidiano na circulação. O tratamento do tipo I exige terapia com tioamidas, enquanto o do tipo II responde de modo mais satisfatório aos glicocorticoides. Como nem sempre é possível diferenciar esses dois tipos, as tioamidas e os glicocorticoides costumam ser administrados juntos. Se possível, a amiodarona deve ser interrompida; entretanto, não ocorre melhora rápida, em virtude de sua meia-vida longa.

BÓCIO ATÓXICO

O bócio atóxico é uma síndrome de aumento da glândula tireoide, sem produção excessiva de hormônios tireoidianos. Com frequência, o aumento da glândula tireoide deve-se à estimulação do TSH em decorrência da síntese inadequada de hormônio tireoidiano. A causa mais comum de bócio atóxico no mundo inteiro é a deficiência de iodeto; todavia, nos Estados Unidos, a principal causa consiste em tireoidite de Hashimoto. Outras causas incluem mutações de linhagem germinativa ou adquiridas em genes envolvidos na síntese hormonal, bociógenos alimentares e neoplasias (ver adiante).

O bócio produzido por deficiência de iodeto é tratado de modo mais satisfatório com administração profilática de iodeto. O aporte diário ideal de iodeto é de 150 a 200 mcg. O sal iodado e o iodato utilizado como conservante na farinha e no pão constituem excelentes fontes de iodo na dieta. Nas áreas onde é difícil introduzir o sal iodado ou usar conservantes de iodato, tem sido administrada uma solução de óleo de semente de papoula iodado por via intramuscular, que fornece uma fonte a longo prazo de iodo inorgânico.

O bócio que se desenvolve em consequência da ingestão de bociógenos na dieta é tratado com a eliminação do agente responsável ou com a adição de tiroxina em quantidade suficiente para neutralizar a estimulação do TSH. De forma semelhante, na tireoidite de Hashimoto e na disormonogênese, a terapia adequada com tiroxina — 150 a 200 mcg/dia por via oral — suprime o TSH hipofisário e resulta em regressão lenta do bócio, bem como na correção do hipotireoidismo.

NEOPLASIAS DA TIREOIDE

As neoplasias da glândula tireoide podem ser benignas (adenomas) ou malignas. O principal exame complementar consiste em biópsia por aspiração com agulha fina e exame citológico. As lesões benignas podem ser monitoradas quanto a seu crescimento ou ao aparecimento de sintomas de obstrução local, que exigem excisão cirúrgica. A terapia com levotiroxina não é recomendada para a supressão dos nódulos benignos, particularmente em áreas com quantidades suficientes de iodo. O tratamento do carcinoma da tireoide exige tireoidectomia total, terapia pós-operatória com iodo radioativo em casos selecionados e reposição permanente com levotiroxina. A avaliação da ocorrência de recidiva de algumas neoplasias da tireoide costuma envolver a interrupção da reposição de tiroxina durante 4 a 6 semanas — acompanhada de desenvolvimento de hipotireoidismo. É provável haver recidiva do tumor se houver elevação dos níveis séricos de tireoglobulina (i.e., um marcador tumoral) ou cintigrafia I^{131} positiva na presença de níveis elevados de TSH. Como alternativa, a administração de TSH humano recombinante pode produzir elevações comparáveis do TSH, sem interrupção da tiroxina, evitando-se, dessa maneira, o desenvolvimento de hipotireoidismo. O TSH humano recombinante é administrado por via intramuscular, uma vez ao dia, durante dois dias. Uma elevação dos níveis séricos de tireoglobulina ou uma cintigrafia com I^{131} positiva indicam recidiva do câncer de tireoide.

RESUMO Fármacos utilizados no tratamento da doença da tireoide

Classe	Mecanismo de ação e efeitos	Indicações	Farmacocinética, toxicidades, interações
Preparações de hormônios tireoidianos			
• Levotiroxina (T_4) • Liotironina (T_3)	A ativação dos receptores nucleares resulta em expressão gênica, com formação de RNA e síntese de proteínas	Hipotireoidismo	Ver Tabela 38-1 • efeito máximo observado depois de 6 a 8 semanas de terapia • *Toxicidade:* Ver Tabela 38-4 para sintomas de excesso de hormônios tireoidianos
Agentes antitireoidianos			
TIOAMIDAS			
• Metimazol • Propiltiouracila (PTU)	Inibem as reações da tireoide peroxidase • bloqueiam a organificação do iodeto • inibem a desiodação periférica de T_4 e T_3 (principalmente a PTU)	Hipertireoidismo	Via oral • duração de ação: 24 horas (metimazol), 6 a 8 horas (PTU) • início tardio de ação • *Toxicidade:* Náuseas, desconforto gastrintestinal, exantema, agranulocitose, hepatite (PTU com tarja preta), hipotireoidismo
IODETOS			
• Solução de Lugol • Iodeto de potássio	Inibem a organificação e a liberação dos hormônios • reduzem o tamanho e a vascularidade da glândula	Preparação para tireoidectomia cirúrgica	Via oral • início agudo em 2 a 7 dias • *Toxicidade:* Rara (ver texto)
BLOQUEADORES β			
• Propranolol	Inibe os receptores β-adrenérgicos • inibe a conversão de T_4 em T_3 (apenas o propranolol)	Hipertireoidismo, particularmente tempestade tireoidiana • adjuvante no controle da taquicardia, hipertensão e fibrilação atrial	Início em poucas horas • duração de 4 a 6 horas (propranolol oral) • *Toxicidade:* Asma, bloqueio AV, hipotensão, bradicardia
IODO RADIOATIVO I^{131} (RAI)			
	Destruição do parênquima da tireoide por radiação	Hipertireoidismo • os pacientes devem ser eutireoidianos ou estar em uso de β-bloqueadores antes do RAI • evitar durante a gravidez ou em mães que amamentam	Oral • meia-vida de cinco dias • início de 6 a 12 semanas • efeito máximo em 3 a 6 meses • *Toxicidade:* Faringite, sialite, hipotireoidismo

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



AGENTES TIREOIDIANOS

Levotiroxina [T_4]
Oral: comprimidos de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300 mcg; cápsulas de 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150 mcg
Parenteral: 200, 500 mcg por frasco (100 mcg/mL quando reconstituído) para injeção

Liotironina [T_3]
Oral: comprimidos de 5, 20, 50 mcg
Parenteral: 10 mcg/mL

Liotrix [razão de T_4:T_3 de 4:1]
Oral: comprimidos contendo 12,5; 25; 30; 50; 100; 150 mcg de T_4 e um quarto da quantidade de T_3

Tireoide dessecada [USP]
Oral: comprimidos contendo 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 mg; cápsulas contendo 120, 180, 300 mg

AGENTES ANTITIREOIDIANOS

Iodeto de potássio
Solução oral: 1 g/mL; 65 mg/mL
Solução oral (solução de Lugol): 100 mg/mL de iodeto de potássio mais 50 mg/mL de iodo
Comprimidos orais de iodeto de potássio: 65, 130 mg

Iodo sódico radioativo (I^{131})
Oral: disponível em cápsulas e solução

Metimazol
Oral: comprimidos de 5, 10 mg

Propiltiouracila [PTU]
Oral: comprimidos de 50 mg

Tireotropina; TSH humano recombinante
Parenteral: 1,1 mg por frasco

REFERÊNCIAS

Diretrizes

Anonymous: The Hormone Foundation's patient guide to the management of maternal hypothyroidism before, during and after pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8)(Suppl):S1.

Cooper DS et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19(11):1167.

Ladenson D et al.: American Thyroid Association guidelines for the detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000;160:1573.

US Department of Health and Human Services: Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. December 2001 (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080542.pdf).

Geral

American Thyroid Association (http://www.thyroid.org).

Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008;29:76.

Cooper DS et al.: The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D (editors): *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011.

Fitzpatrick DL, Russell MA: Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 2010;37:173.

Galli E, Pingitore A, Iervasi G: The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. Heart Fail Rev 2010;15:155.

Laurberg P et al.: Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:13.

Oetting A, Yen PM: New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:193.

Williams GR: Neurodevelopment and neurophysiological actions of thyroid hormone. J Neuroendocrinol 2008;20:784.

Hipertireoidismo

Abraham P et al.: Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20;(1):CD003420. http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD003420/pdf_fs.html.

Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 2010;362:726.

Brent GA: Graves' disease. N Engl J Med 2008;358:2594.

Cooper DS, Rivkees SA: Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1881.

Silva JE, Bianco SD: Thyroid-adrenergic interactions: Physiological and clinical implications. Thyroid 2008;18:157.

Hipotireoidismo

Dong BJ et al.: Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997;277:1205.

Joffe RT et al.: Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: A literature review and meta-analysis. Psychosomatics 2007;48:379.

Jonklaas J et al.: Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008;299:769.

Lania A et al.: Central hypothyroidism. Pituitary 2008;11:181.

McDermott MT: In the clinic. Hypothyroidism. Ann Intern Med 2009;151: ITC61.

Nódulos e câncer (ver Diretrizes)

Miller MC: The patient with a thyroid nodule. Med Clin North Am 2010; 94:1003.

Os efeitos dos fármacos na função tireoidiana

Barbesino G: Drugs affecting thyroid function. Thyroid 2010;20:763.

Burgi H: Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:107.

Eskes SA, Wiersinga WM: Amiodarone and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:735.

Haugen BR: Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:793.

Lazarus JH: Lithium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:723.

Sherman SI: Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:713.

Tomer Y, Menconi F: Interferon induced thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:703

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Essa paciente apresenta os sinais e os sintomas típicos de hipotireoidismo após terapia com iodo radioativo. Essa terapia e a tireoidectomia constituem estratégias razoáveis e efetivas para o tratamento definitivo do hipertireoidismo, particularmente antes de engravidar, para evitar uma exacerbação aguda da doença durante a gestação ou após o parto. Os sintomas de hipotireoidismo dessa paciente são facilmente corrigidos com a administração diária de levotiroxina por via oral, com o estômago vazio. As provas de função da tireoide devem ser verificadas depois de 6 a 8 semanas, devendo-se ajustar a dose para a obtenção de níveis normais de TSH e a resolução dos sintomas hipotireoidianos.

CAPÍTULO

39

Adrenocorticosteroides e antagonistas adrenocorticais

George P. Chrousos, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 19 anos de idade queixa-se de anorexia, fadiga, tontura e perda de peso de oito meses de duração. A médica que o examina constata hipotensão postural e vitiligo (áreas despigmentadas da pele) moderado e solicita exames de sangue de rotina. Ela verifica a presença de hiponatremia, hiperpotassemia e acidose e suspeita de doença de Addison. A médica realiza um teste de estimulação-padrão com ACTH 1-24, que revela uma resposta insuficiente do cortisol plasmático, compatível com insuficiência suprarrenal primária. O diagnóstico de doença de Addison autoimune é estabelecido, e o paciente deve iniciar uma reposição dos hormônios que ele não consegue produzir. Como esse paciente deveria ser tratado? Que precauções ele deve tomar?

Os hormônios adrenocorticais de ocorrência natural consistem em moléculas de esteroides sintetizadas e liberadas pelo córtex da suprarrenal. Tanto os corticosteroides naturais quanto os sintéticos são utilizados no diagnóstico e no tratamento de distúrbios da função suprarrenal. São também empregados — com mais frequência e em doses muito mais altas — no tratamento de uma variedade de distúrbios inflamatórios e imunológicos.

A secreção dos esteroides adrenocorticais é controlada pela liberação hipofisária de corticotropina (hormônio adrenocorticotrópico, ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*). A secreção de aldosterona, o hormônio de retenção de sal, é influenciada principalmente pela angiotensina. A corticotropina exerce algumas ações que não dependem de seu efeito na secreção corticossuprarrenal. Entretanto, sua importância farmacológica como agente anti-inflamatório e seu uso na avaliação da função suprarrenal dependem de sua ação secretora. A farmacologia da corticotropina é discutida no Capítulo 37 e será revista aqui apenas de modo sucinto.

Os inibidores da síntese ou os antagonistas da ação dos esteroides corticossuprarrenais são importantes no tratamento de várias condições. Esses fármacos são descritos no final deste capítulo.

■ ADRENOCORTICOSTEROIDES

O córtex da suprarrenal libera uma grande quantidade de esteroides na circulação. Alguns apresentam atividade biológica mínima e atuam principalmente como precursores, enquanto outros ainda não tiveram sua função estabelecida. Os esteroides hormonais podem ser classificados como esteroides que exercem efeitos importantes no metabolismo intermediário e na função imune (**glicocorticoides**), esteroides que exibem principalmente uma atividade de retenção de sal (**mineralocorticoides**) e aqueles que apresentam atividade **androgênica** ou **estrogênica** (ver Capítulo 40). Nos seres humanos, o principal glicocorticoide é o **cortisol**, enquanto o mineralocorticoide mais importante é a **aldosterona**. Do ponto de vista quantitativo, a desidroepiandrosterona (DHEA, de *dehydroepiandrosterone*), em sua forma sulfatada (DHEAS), é o principal androgênio suprarrenal. Entretanto, tanto a DHEA quanto dois outros androgênios suprarrenais, o androstenediol e a androstenediona, são androgênios fracos ou (por conversão) estrogênios. Os androgênios suprarrenais constituem os principais precursores endógenos de estrogênio nas mulheres após a menopausa e em algumas pacientes mais jovens com deficiência ou ausência da função ovariana.

GLICOCORTICOIDES DE OCORRÊNCIA NATURAL; CORTISOL (HIDROCORTISONA)

Farmacocinética

O cortisol (também denominado hidrocortisona, composto F) exerce uma ampla variedade de efeitos fisiológicos, incluindo regulação do metabolismo intermediário, função cardiovascular, crescimento e imunidade. Sua síntese e secreção estão estreitamente reguladas pelo sistema nervoso central, que é muito sensível à retroalimentação negativa dos níveis circulantes

de cortisol e glicocorticoides exógenos (sintéticos). O cortisol é sintetizado a partir do colesterol (como mostra a Figura 39-1). Os mecanismos que controlam sua secreção são discutidos no Capítulo 37.

No adulto normal, e na ausência de estresse, são secretados 10 a 20 mg de cortisol por dia. A velocidade de secreção segue um ritmo circadiano, determinado por pulsos de ACTH que alcançam um pico nas primeiras horas da manhã e após as refeições, particularmente após o almoço (Figura 39-2). No plasma, o cortisol liga-se às proteínas circulantes. A globulina de ligação dos corticosteroides (CBG, de *corticosteroid-binding globulin*), uma α_2 globulina sintetizada pelo fígado, liga-se a cerca de 90% do hormônio circulante em circunstâncias normais. O restante encontra-se na forma livre (cerca de 5 a 10%) ou frouxamente ligada à albumina (cerca de 5%), estando disponível para exercer seus efeitos nas células alvo. Quando os níveis plasmáticos de cortisol ultrapassam 20 a 30 mcg/dL, ocorre saturação da CBG, e a concentração de cortisol livre aumenta rapidamente. A CBG aumenta durante a gravidez e em caso de administração de estrogênio, bem como no hipertireoidismo. Ocorre diminuição da CBG em consequência de hipotireoidismo, defeitos genéticos em sua síntese e estados de deficiência de proteína. A albumina tem grande capacidade de ligação, porém baixa afinidade pelo cortisol, e, para fins práticos, o cortisol ligado à albumina deve ser considerado livre. Os corticosteroides sintéticos, como a dexametasona, ligam-se, em grande parte, à albumina, e não à CBG.

A meia-vida do cortisol na circulação normalmente é de cerca de 60 a 90 minutos, podendo aumentar quando se administra hidrocortisona (a preparação farmacêutica do cortisol) em grandes quantidades, ou na presença de estresse, hipotireoidismo ou doença hepática. Apenas 1% do cortisol é excretado em sua forma inalterada na urina como cortisol livre; cerca de 20% do cortisol são convertidos em cortisona pela 11-hidroxiesteroide-desidrogenase no rim e em outros tecidos dotados de MRs (ver adiante) antes de alcançar o fígado. A maior parte do cortisol é metabolizada no fígado. Cerca de um terço do cortisol produzido diariamente é excretado na urina como metabólitos de di-hidroxicetona e medido como 17-hidroxiesteroides (ver Figura 39-3 para a numeração dos

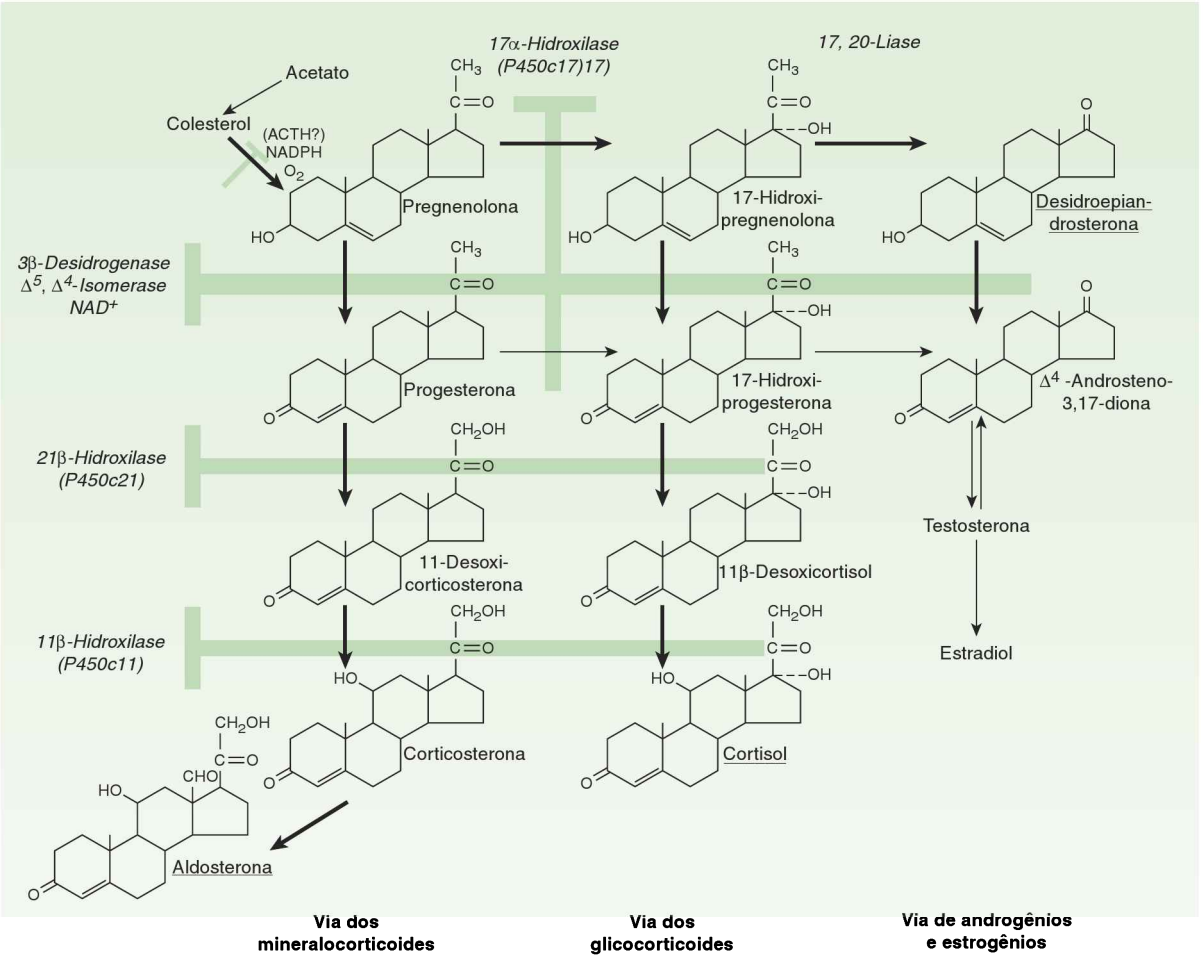


FIGURA 39-1 Esquema das principais vias na biossíntese dos hormônios corticossuprarrenais. Os principais produtos secretores estão sublinhados. A pregnenolona é o principal precursor da corticosterona e da aldosterona, enquanto a 17-hidroxipregnenolona é o principal precursor do cortisol. As enzimas e os cofatores para as reações em cada uma das colunas estão indicados à esquerda e, a partir da primeira coluna, na parte superior da figura. Quando ocorre deficiência de determinada enzima, a produção de hormônio é bloqueada nos pontos indicados pelas barras sombreadas. (Modificada de Welikey et al.; reproduzida, com permissão, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 17 th Ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1995 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

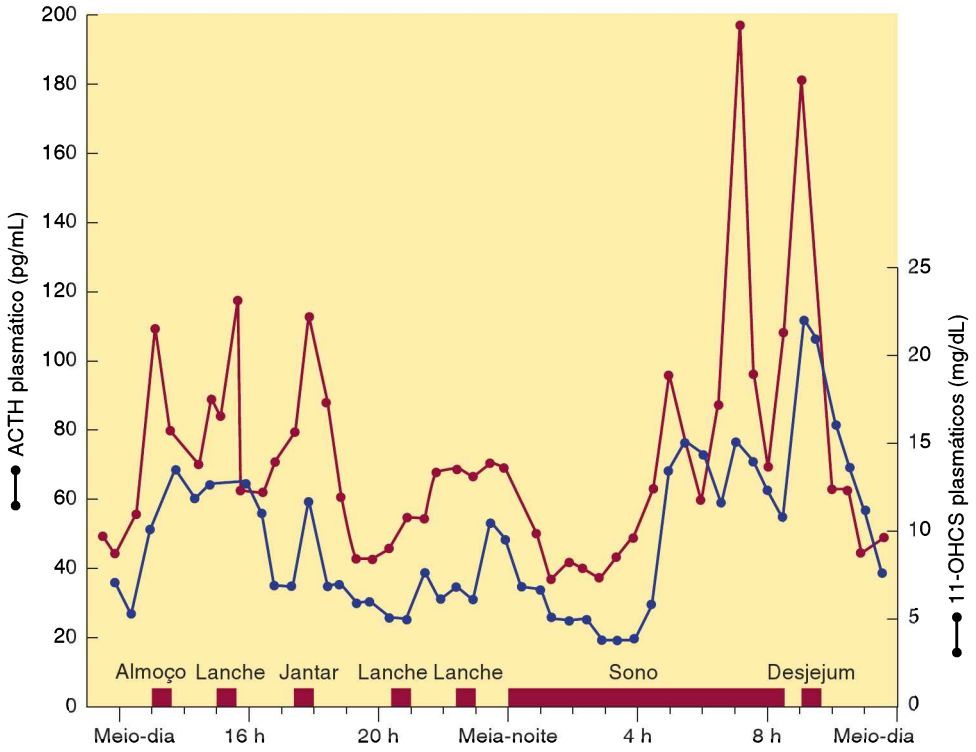


FIGURA 39-2 Flutuações nos níveis plasmáticos de ACTH e glicocorticoides durante o dia em uma menina normal (16 anos). O ACTH foi determinado por imunoensaio, e os glicocorticoides como 11-oxiesteroides (11-OHCS). Observar a acentuada elevação do ACTH e dos glicocorticoides pela manhã, antes do despertar. (Reproduzida, com permissão, de Krieger DT et al.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

carbonos). Muitos metabólitos do cortisol são conjugados com ácido glicurônico ou sulfato nas hidroxilas C_3 e C_{21}, no fígado; a seguir, são excretados na urina.

Em algumas espécies (p. ex., o rato), a corticosterona constitui o principal glicocorticoide. A corticosterona liga-se menos firmemente à proteína; por conseguinte, é metabolizada mais rapidamente. As vias de sua degradação assemelham-se às do cortisol.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os efeitos conhecidos dos glicocorticoides são mediados, em sua maioria, em glicocorticoides amplamente distribuídos. Essas proteínas são membros da superfamília de receptores nucleares, que incluem os receptores de esteroides, esterol (vitamina D), hormônio tireoidiano, ácido retinoico e muitos outros receptores ligantes desconhecidos ou inexistentes (receptores órfãos). Todos esses receptores interagem com os promotores de gene-alvo e regulam a sua transcrição (Figura 39-4). Na ausência do ligante hormonal, os receptores de glicocorticoides são principalmente citoplasmáticos, encontrando-se em complexos oligoméricos com proteínas de choque térmico (hsp, de *heat-shock proteins*). A mais importante dessas proteínas consiste em duas moléculas de hsp90, embora outras proteínas certamente estejam envolvidas. O hormônio livre no plasma e no líquido intersticial penetra na célula e liga-se ao receptor, induzindo alterações na conformação, que possibilitam a sua dissociação das proteínas de choque térmico. O complexo ligante-receptor é então transportado ativamente até o núcleo, onde interage com o DNA e as proteínas nucleares. Na forma de homodímero, liga-se a **elementos do receptor de glicocorticoides** (**GREs**, de *glucocorticoid receptor elements*) nos promotores dos genes responsivos. O GRE é constituído de duas sequências palindrômicas que se ligam ao dímero hormônio-receptor.

Além de sua ligação ao GRE, o receptor ligado ao ligante também forma complexos com outros fatores de transcrição e influencia sua função, como AP1 e NF-κB, que atuam sobre promotores que não contêm GRE, contribuindo para a regulação da transcrição de seus genes responsivos. Esses fatores de transcrição exercem amplas ações sobre a regulação de fatores de crescimento, citosinas pró-inflamatórias, entre outros, e, em grande parte, medeiam os efeitos anticrescimento, anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides.

Foram identificados dois genes para o receptor de glicocorticoides: um deles codifica o receptor de glicocorticoides (**GR**, de *glucocorticoid receptor*) clássico, enquanto o outro codifica o receptor de mineralocorticoides (**MR**, de *mineralocorticoid receptor*). O *splicing* (junção) alternativo do pré-mRNA do GR humano gera duas isoformas altamente homólogas denominadas hGR α e hGR β. O hGR α é o GR clássico ativado por ligante que, em seu estado ligado ao hormônio, modula a expressão de genes responsivos aos glicocorticoides. Em contraste, o hGR β não se liga aos glicocorticoides e é inativo em nível transcricional. Todavia, o hGR β é capaz de inibir os efeitos do hGR α ativado por hormônio sobre os genes responsivos a glicocorticoides, desempenhando o papel de um inibidor endógeno fisiologicamente relevante da ação dos glicocorticoides. Recentemente, foi constatado que as duas transcrições alternativas

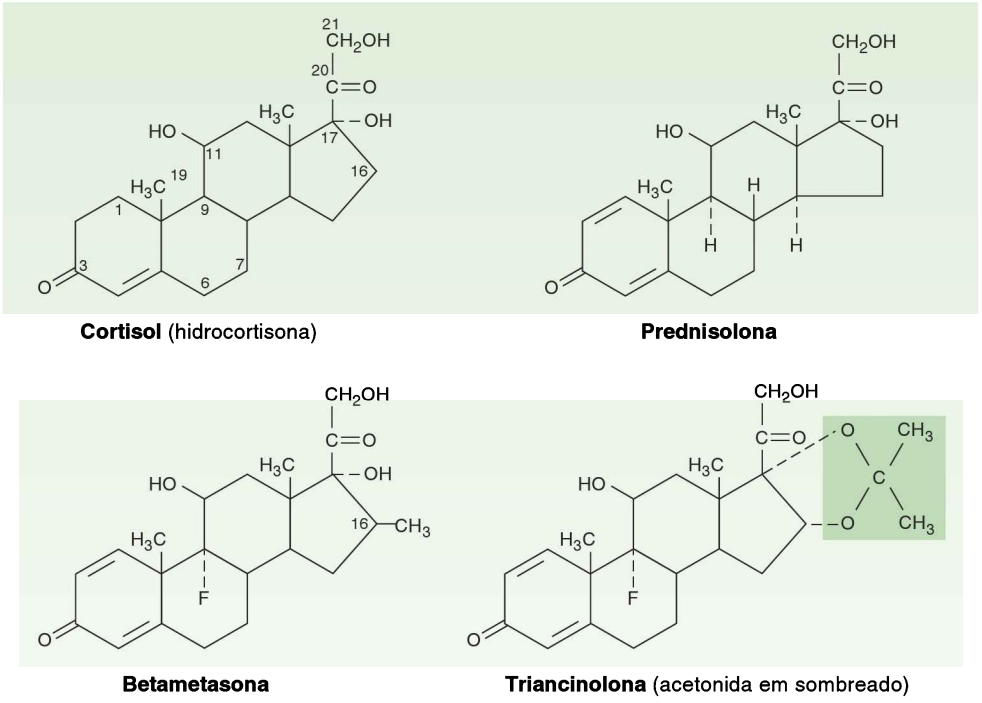


FIGURA 39-3 Estruturas químicas de vários glicocorticoides. Os derivados acetonida-substituídos (p. ex., acetonida de triancinolona) apresentam atividade de superfície aumentada e mostram-se úteis em dermatologia. A dexametasona é idêntica à betametasona, exceto pela configuração do grupo metila em C_{16}: na betametasona, a configuração é β (projetando-se *para cima* a partir do plano dos anéis); na dexametasona, é α.

do hGR apresentam oito sítios de iniciação de tradução distintos, isto é, em uma célula humana, pode haver até 16 isoformas de GRα e GRβ, que podem formar até 256 homodímeros e heterodímeros com diferentes atividades transcricionais e, possivelmente, não transcricionais. Essa variabilidade sugere que essa importante classe de receptores de esteroides tem atividades estocásticas complexas.

A isoforma do GR, que é o protótipo, consiste em cerca de 800 aminoácidos e pode ser dividida em três domínios funcionais (ver Figura 2-6). O domínio de ligação dos glicocorticoides localiza-se na extremidade carboxiterminal da molécula. O domínio de ligação do DNA localiza-se no meio da proteína e contém nove resíduos de cisteína. Essa região dobra-se em uma estrutura em "dois dedos", estabilizada por íons zinco conectados às cisteínas, formando dois tetraedros. Essa parte da molécula liga-se aos GREs que regulam a ação dos glicocorticoides sobre os genes regulados por esses hormônios. Os dedos de zinco representam a estrutura básica por meio da qual o domínio de ligação do DNA reconhece sequências específicas de ácidos nucleicos. O domínio aminoterminal está envolvido na atividade de transativação do receptor e aumenta sua especificidade.

A interação dos GRs com os GREs ou outros fatores de transcrição é facilitada ou inibida por várias famílias de proteínas, denominadas *correguladores* de receptores de esteroides, divididos em *coativadores* e *correpressores*. Os correguladores desempenham essa função ao atuar como pontes entre os receptores e outras proteínas nucleares e ao expressar atividades enzimáticas, como histona acetilase ou desacetilase, que alteram a conformação de nucleossomos e o potencial de transcrição dos genes.

Entre 10 e 20% dos genes expressos em uma célula são regulados pelos glicocorticoides. O número e a afinidade dos receptores do hormônio, o comprimento dos fatores de transcrição e dos correguladores e os eventos pós-transcrição determinam a especificidade relativa das ações desses hormônios em várias células. Os efeitos dos glicocorticoides são principalmente devidos a proteínas sintetizadas a partir do mRNA transcrito por seus genes-alvo.

Alguns dos efeitos dos glicocorticoides podem ser atribuídos à sua ligação aos receptores de mineralocorticoides (MRs). Com efeito, os MRs ligam-se à aldosterona e ao cortisol com afinidade semelhante. O efeito mineralocorticoide do cortisol é evitado em alguns tecidos pela expressão da 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2, a enzima responsável pela biotransformação ao derivado 11-ceto (cortisona), que exibe afinidade mínima pelos receptores de aldosterona.

Recentemente, foi constatado que o GR interage com o CLOCK/BMAL-1, um dímero de fator de transcrição expresso em todos os tecidos, que gera o ritmo circadiano de secreção do cortisol no núcleo supraquiasmático do hipotálamo. O CLOCK é uma acetiltransferase que acetila a região de dobradiça do GR, neutralizando a atividade de transcrição e, dessa maneira, tornando os tecidos-alvo resistentes aos glicocorticoides. É interessante assinalar que o ritmo de sensibilidade dos tecidos-alvo aos glicocorticoides gerado está em fase inversa ao das concentrações circulantes de cortisol, explicando a sensibilidade aumentada do organismo à administração de glicocorticoides ao final da tarde.

Os efeitos imediatos, como supressão inicial do ACTH hipofisário por retroalimentação, ocorrem dentro de poucos minutos e são muito rápidos para serem explicados com base na

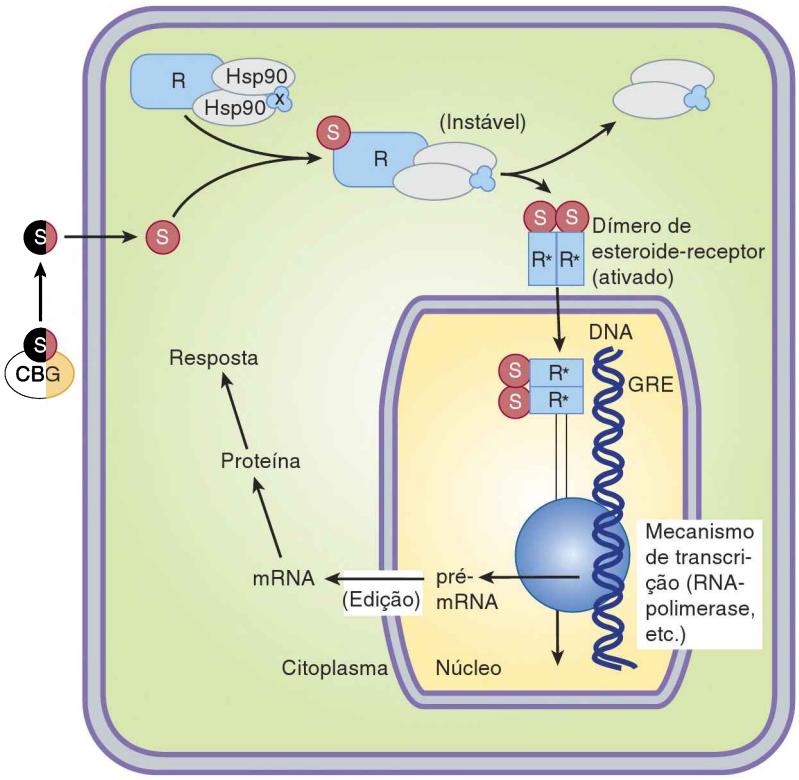


FIGURA 39-4 Modelo da interação de um esteroide, S (p. ex., cortisol), e seu receptor, R, com os eventos subsequentes observados em uma célula-alvo. O esteroide está presente no sangue na forma ligada à globulina de ligação dos corticosteroides (CBG), porém penetra na célula como molécula livre. O receptor intracelular está ligado a proteínas estabilizadoras, incluindo duas moléculas de proteína de choque térmico 90 (hsp90) e várias outras, designadas como "x" na figura. Esse complexo receptor é incapaz de ativar o processo de transcrição. Quando o complexo liga-se a uma molécula de cortisol, forma-se um complexo instável, e a hsp90 e as moléculas associadas são liberadas. Nesse estágio, o complexo esteroide-receptor tem a capacidade de sofrer dimerização, entrar no núcleo, ligar-se ao elemento de resposta dos glicocorticoides (GRE) na região reguladora do gene e regular a transcrição pela RNA-polimerase II e por fatores de transcrição associados. Diversos fatores reguladores (que não estão ilustrados) podem participar, facilitando (coativadores) ou inibindo (correpressores) a resposta ao esteroide. O mRNA resultante é editado e exportado para o citoplasma para a produção de proteína, que irá produzir a resposta hormonal final. Uma alternativa para a interação do processo estereoide-receptor com um GRE consiste em uma interação com outros fatores de transcrição, como NF-κB no núcleo das células, e na alteração da função desses receptores.

transcrição gênica e na síntese de proteínas. Não se sabe como esses efeitos são mediados. Entre os mecanismos propostos estão efeitos diretos nos receptores de membrana celular para os efeitos hormonais ou não genômicos do GR clássico ligado a hormônio. Os supostos receptores de membrana podem ser totalmente diferentes dos receptores intracelulares conhecidos. Recentemente, foi constatado que todos os receptores de esteroide (exceto os MRs) apresentam modelos de palmitoilação que possibilitam a adição enzimática de palmitato e a localização aumentada dos receptores nas proximidades das membranas plasmáticas. Esses receptores estão disponíveis para interações diretas com várias proteínas citoplasmáticas ou associadas à membrana e exercem efeitos sobre elas, sem a necessidade de entrada no núcleo e indução de ações transcricionais.

B. Efeitos fisiológicos

Os glicocorticoides apresentam efeitos disseminados, visto que influenciam a função da maioria das células do organismo. As principais consequências metabólicas da secreção ou da administração de glicocorticoides decorrem das ações diretas desses hormônios na célula. Entretanto, alguns efeitos importantes resultam de respostas homeopáticas da insulina e do glucagon. Embora muitos desses efeitos dos glicocorticoides estejam relacionados com a dose e sejam intensificados quando se administram grandes quantidades para fins terapêuticos, existem também outros efeitos — denominados *permissivos* — sem os quais muitas funções normais tornam-se deficientes. Assim, por exemplo, a resposta do músculo liso vascular e brônquico às catecolaminas apresenta-se diminuída na ausência de cortisol, sendo restaurada por quantidades fisiológicas desse glicocorticoide. De modo semelhante, as respostas lipolíticas das células adiposas às catecolaminas, ao ACTH e ao hormônio do crescimento são atenuadas na ausência de glicocorticoides.

C. Efeitos metabólicos

Os glicocorticoides exercem importantes efeitos relacionados com a dose sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos. Os mesmos efeitos são responsáveis por alguns dos efeitos colaterais graves associados ao uso desses hormônios em doses terapêuticas. Os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese e a síntese de glicogênio em jejum e são necessários para a ocorrência de ambos os processos. Estimulam também a fosfoenolpiruvato-carboxicinase, a glicose-6-

fosfatase e a glicogênio sintase, bem como a liberação de aminoácidos durante o catabolismo muscular.

Os glicocorticoides aumentam os níveis de glicose e, portanto, estimulam a liberação de insulina e inibem a captação de glicose pelas células musculares, enquanto estimulam a lipase sensível ao hormônio e, portanto, a lipólise. A secreção aumentada de insulina estimula a lipogênese e, em menor grau, inibe a lipólise, com consequente aumento efetivo na deposição de gordura, em conjunto com aumento na liberação de ácidos graxos e de glicerol na circulação.

Os resultados finais dessas ações são mais evidentes em jejum, quando o suprimento de glicose a partir da gliconeogênese, a liberação de aminoácidos pelo metabolismo muscular, a inibição da captação periférica de glicose e a estimulação da lipólise contribuem, todos eles, para a manutenção de um suprimento adequado de glicose para o cérebro.

D. Efeitos catabólicos e antianabólicos

Apesar de os glicocorticoides estimularem a síntese de RNA e de proteínas no fígado, eles exercem efeitos catabólicos e antianabólicos no tecido linfoide e conectivo, no músculo, na gordura periférica e na pele. Os glicocorticoides, em quantidades supra-fisiológicas, provocam redução da massa muscular e fraqueza e adelgaçamento da pele. Os efeitos catabólicos e antianabólicos no osso constituem a causa da osteoporose na síndrome de Cushing e representam uma importante limitação no uso terapêutico a longo prazo desses hormônios. Nas crianças, os glicocorticoides reduzem o crescimento. Esse efeito pode ser parcialmente evitado pela administração de hormônio do crescimento em altas doses, porém isso não é recomendado.

E. Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

Os glicocorticoides reduzem radicalmente as manifestações da inflamação. Essa propriedade resulta de seus efeitos profundos na concentração, na distribuição e na função dos leucócitos periféricos, bem como de seus efeitos supressores nas citosinas e quimiocinas inflamatórias e em outros mediadores da inflamação. A inflamação, independentemente de sua causa, caracteriza-se por extravasamento e infiltração de leucócitos no tecido afetado. Esses eventos são mediados por uma complexa série de interações de moléculas de adesão dos leucócitos com aquelas que se encontram nas células endoteliais, que são inibidas pelos glicocorticoides. Após a administração de uma dose única de glicocorticoide de ação curta, a concentração de neutrófilos na circulação aumenta, enquanto ocorre redução dos linfócitos (células T e B), monócitos, eosinófilos e basófilos. As alterações tornam-se máximas em seis horas e dissipam-se em 24 horas. O aumento na contagem de neutrófilos é devido a seu maior influxo para o sangue a partir da medula óssea e sua migração diminuída dos vasos sanguíneos, com consequente redução no número de células no local de inflamação. A redução das contagens de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes resulta de seu movimento do leito vascular para o tecido linfoide.

Os glicocorticoides também inibem as funções dos macrófagos teciduais e de outras células apresentadoras de antígeno. Verifica-se uma redução na capacidade dessas células de responder a antígenos e mitógenos. O efeito nos macrófagos é particularmente acentuado e limita a capacidade de fagocitar e destruir microrganismos, bem como de produzir o fator de necrose tumoral α, a interleucina-1, as metaloproteinases e o ativador do plasminogênio. Tanto os macrófagos quanto os linfócitos produzem menos interleucina-12 e interferona-γ, que são indutores importantes da atividade das células TH1 e da imunidade celular.

Além de seus efeitos na função leucocitária, os glicocorticoides influenciam a resposta inflamatória ao reduzir a síntese de prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaquetas, que resulta da ativação da fosfolipase A_2. Por fim, os glicocorticoides diminuem a expressão da ciclo-oxigenase-2, a forma induzível dessa enzima, nas células inflamatórias, com consequente diminuição da quantidade de enzima disponível para a produção de prostaglandinas (ver Capítulos 18 e 36).

Os glicocorticoides provocam vasoconstrição quando aplicados diretamente à pele, possivelmente ao suprimir a desgranulação dos mastócitos. Além disso, diminuem a permeabilidade capilar ao reduzir a quantidade de histamina liberada dos basófilos e mastócitos.

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides decorrem, em grande parte, das ações anteriormente descritas. Nos seres humanos, a ativação do complemento não é alterada, porém seus efeitos são inibidos. A produção de anticorpos pode ser reduzida por grandes doses de esteroides, embora não seja afetada por doses moderadas (p. ex., 20 mg/dia de prednisona).

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores desses agentes são amplamente úteis do ponto de vista terapêutico, porém são também responsáveis por alguns de seus efeitos adversos mais graves (ver adiante).

F. Outros efeitos

Os glicocorticoides exercem efeitos importantes no sistema nervoso. A insuficiência suprarrenal provoca acentuada redução do ritmo α do eletroencefalograma e está associada à depressão. Os glicocorticoides em quantidades aumentadas costumam produzir distúrbios do comportamento dos seres humanos: no início insônia e euforia; posteriormente, depressão. Os glicocorticoides em grandes doses podem aumentar a pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Os glicocorticoides, quando administrados de forma crônica, suprimem a liberação hipofisária de ACTH, hormônio do crescimento, hormônio estimulante da tireoide e hormônio luteinizante.

Os glicocorticoides em grandes doses têm sido associados ao desenvolvimento de úlcera péptica, possivelmente pela supressão da resposta imune local contra o *Helicobacter pylori*; além disso, promovem a redistribuição da gordura do corpo, com aumento da gordura visceral, facial, da nuca e supraclavicular. Parecem antagonizar o efeito da vitamina D na absorção de cálcio. Os glicocorticoides também exercem efeitos importantes no sistema hematopoiético. Além de seus efeitos nos leucócitos, eles aumentam o número de plaquetas e de eritrócitos.

A deficiência de cortisol resulta em comprometimento da função renal (particularmente da filtração glomerular), aumento da secreção de vasopressina e capacidade diminuída de excretar uma carga hídrica.

Os glicocorticoides também apresentam efeitos importantes no desenvolvimento dos pulmões fetais. Na verdade, as alterações estruturais e funcionais que ocorrem nos pulmões próximo ao termo, incluindo a produção do material ativo sobre a superfície pulmonar necessário para a respiração (surfactante), são estimuladas pelos glicocorticoides.

CORTICOSTEROIDES SINTÉTICOS

Os glicocorticoides tornaram-se agentes importantes no tratamento de inúmeros distúrbios inflamatórios, imunológicos, hematológicos, entre outros. Essa aplicação estimulou o desenvolvimento de muitos esteroides sintéticos com atividade anti-inflamatória e imunossupressora.

Farmacocinética

A. Origem

Os esteroides farmacêuticos em geral são sintetizados a partir do ácido cólico obtido de bovinos ou de sapogeninas esteroides encontradas em plantas. Modificações adicionais desses esteroides levaram à comercialização de um grande grupo de esteroides sintéticos com características especiais, que são importantes do ponto de vista tanto farmacológico quanto terapêutico (Tabela 39-1; Figura 39-3).

B. Distribuição

O metabolismo dos esteroides suprarrenais de ocorrência natural foi discutido anteriormente. Quando administrados por via oral, os corticosteroides sintéticos (Tabela 39-1) são, na maioria dos casos, absorvidos rapidamente e de modo completo. Embora sejam transportados e metabolizados de forma semelhante aos esteroides endógenos, existem diferenças importantes.

A introdução de alterações na molécula de glicocorticoide influencia sua afinidade pelos GRs e MRs, bem como a afinidade de ligação às proteínas, a estabilidade da cadeia lateral, a taxa de eliminação e os produtos metabólicos. A halogenação na posição 9, a insaturação da ligação Δ1-2 do anel A e a metilação na posição 2 ou 16 prolongam a meia-vida em mais de 50%. Os compostos Δ1 são excretados na forma livre. Em alguns casos, o agente é administrado como pró-fármaco; por exemplo, a prednisona é rapidamente convertida no produto ativo, prednisolona, no organismo.

Farmacodinâmica

As ações dos esteroides sintéticos assemelham-se às do cortisol (ver anteriormente). Eles ligam-se a proteínas receptoras intracelulares específicas e produzem os mesmos efeitos, porém apresentam diferentes razões entre potência glicocorticoide e mineralocorticoide (Tabela 39-1).

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A. Diagnóstico e tratamento das alterações da função suprarrenal

1. Insuficiência corticossuprarrenal

a. Crônica (doença de Addison) — A insuficiência corticossuprarrenal crônica caracteriza-se por fraqueza, fadiga, perda de peso, hipotensão, hiperpigmentação e incapacidade de manter o nível de glicemia em jejum. Nesses indivíduos, estímulos nocivos mínimos, traumáticos ou infecciosos podem produzir insuficiência suprarrenal aguda com choque circulatório e até mesmo morte.

TABELA 39-1 Alguns corticosteroides naturais e sintéticos comumente prescritos para uso geral

Agente	Atividade[1]			Dose oral equivalente (mg)	Formas disponíveis
	Anti-inflamatória	*Tópica*	*Retenção de sal*		
Glicocorticoides de ação curta a média					
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injetável, tópica
Cortisona	0,8	0	0,8	25	Oral
Prednisona	4	0	0,3	5	Oral
Prednisolona	5	4	0,3	5	Oral, injetável
Metilprednisolona	5	5	0,25	4	Oral, injetável
Meprednisona[2]	5		0	4	Oral, injetável
Glicocorticoides de ação intermediária					
Triancinolona	5	5[3]	0	4	Oral, injetável, tópica
Parametasona[2]	10		0	2	Oral, injetável
Fluprednisolona[2]	15	7	0	1,5	Oral
Glicocorticoides de ação longa					
Betametasona	25-40	10	0	0,6	Oral, injetável, tópica
Dexametasona	30	10	0	0,75	Oral, injetável, tópica
Mineralocorticoides					
Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral
Acetato de desoxicorticosterona[2]	0	0	20		Injetável, pílulas

[1] Potência relativa à hidrocortisona.

[2] Fora dos Estados Unidos.

[3] Acetonida de triancinolona: até 100.

Na insuficiência suprarrenal primária, devem-se administrar cerca de 20 a 30 mg de hidrocortisona ao dia, com aumento da quantidade durante períodos de estresse. Embora a hidrocortisona exiba alguma atividade mineralocorticoide, isso deve ser suplementado por uma quantidade apropriada de hormônio de retenção de sal, como a fludrocortisona. Os glicocorticoides sintéticos de ação longa e desprovidos de atividade de retenção de sal não devem ser administrados a esses pacientes.

b. Aguda — Quando há suspeita de insuficiência corticossuprarrenal aguda, deve-se instituir imediatamente o tratamento. A terapia consiste em grandes quantidades de hidrocortisona por via parenteral, além de correção das anormalidades hidroeletrolíticas e tratamento dos fatores precipitantes.

O succinato ou fosfato sódico de hidrocortisona, em doses de 100 mg por via intravenosa, é administrado a cada oito horas, até que o paciente fique estável. Em seguida, a dose é reduzida de modo gradual até ser alcançada uma dose de manutenção dentro de cinco dias.

A administração de hormônio de retenção de sal é reiniciada quando a dose total de hidrocortisona estiver reduzida para 50 mg/dia.

2. Hipo e hiperfunção corticossuprarrenais

a. Hiperplasia suprarrenal congênita — Esse grupo de distúrbios caracteriza-se por defeitos específicos na síntese de cortisol. Em gestações com alto risco de hiperplasia suprarrenal congênita, o feto pode ser protegido de anormalidades genitais pela administração de dexametasona à mãe. O defeito mais comum consiste em diminuição ou ausência de atividade da P450c21 (21β-hidroxilase).*

Como pode ser observado na Figura 39-1, esse distúrbio levaria a uma diminuição da síntese de cortisol, com consequente aumento compensatório na liberação de ACTH. A glândula torna-se hiperplásica e produz quantidades anormalmente grandes de precursores, como 17-hidroxiprogesterona, que podem ser desviados para a via dos androgênios, resultando em virilização. O metabolismo desse composto no fígado resulta em pregnanetriol, que em geral é excretado em grandes quantidades na urina de pacientes com esse distúrbio, podendo ser utilizado para estabelecer o diagnóstico e monitorar a eficácia da reposição de glicocorticoide. Entretanto, o método mais confiável para a detecção do distúrbio consiste na resposta aumentada da 17-hidroxiprogesterona plasmática à estimulação do ACTH.

Se o defeito for observado na 11-hidroxilação, são produzidas grandes quantidades de desoxicorticosterona, e, como esse esteroide possui atividade mineralocorticoide, verifica-se o desenvolvimento de hipertensão, com ou sem alcalose hipopotassêmica. Quando a 11-hidroxilação encontra-se deficiente nas glândulas suprarrenais e nas gônadas, ocorre também hipogonadismo. Entretanto, são formadas quantidades aumentadas de 11-desoxicorticosterona, e os sinais e os sintomas associados a um excesso de mineralocorticoides — como hipertensão e hipopotassemia — também são observados.

Quando examinado pela primeira vez, o lactente com hiperplasia suprarrenal congênita pode apresentar crise suprarrenal aguda, devendo ser tratado conforme descrito anteriormente, com o uso de soluções eletrolíticas apropriadas e uma preparação intravenosa de hidrocortisona em doses para situações de estresse.

Uma vez estabilizado o paciente, inicia-se a administração de hidrocortisona oral, 12 a 18 mg/m^2/dia, em duas doses fracionadas diferentes (dois terços pela manhã e um terço no final da tarde). A dosagem é ajustada para possibilitar o crescimento e a maturação óssea normais e evitar qualquer excesso de androgênios. A terapia com prednisona em dias alternados também tem sido usada para obter maior supressão do ACTH, sem aumentar a inibição do crescimento. Deve-se administrar também fludrocortisona por via oral, em uma dose de 0,05 a 0,2 mg/dia, com adição de sal para manter a normalidade da pressão arterial, da atividade da renina plasmática e dos eletrólitos.

b. Síndrome de Cushing — A síndrome de Cushing costuma resultar de hiperplasia suprarrenal bilateral secundária a um adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing); todavia, em certas ocasiões, é causada por tumores ou por hiperplasia nodular da glândula suprarrenal, ou pela produção ectópica de ACTH por outros tumores. As manifestações são aquelas associadas à presença crônica de glicocorticoides em excesso. Quando a hipersecreção de glicocorticoide é pronunciada e prolongada, os aspectos mais notáveis consistem em face pletórica e arredondada e obesidade do tronco. Com frequência, são observadas as manifestações de perda proteica, incluindo debilitação muscular, adelgaçamento da pele, estrias de cor púrpura e contusões fáceis, cicatrização deficiente de feridas e osteoporose. Outros distúrbios graves incluem transtornos mentais, hipertensão e diabete. Esse distúrbio é tratado por remoção cirúrgica do tumor produtor de ACTH ou cortisol, irradiação do tumor hipofisário ou ressecção de uma ou de ambas as glândulas suprarrenais. Esses pacientes devem receber grandes doses de cortisol durante e após o procedimento cirúrgico. No dia da cirurgia, podem ser administradas doses de até 300 mg de hidrocortisona solúvel, na forma de infusão intravenosa contínua. A dose precisa ser reduzida lentamente até níveis normais de reposição, visto que uma rápida redução da dose pode provocar sintomas de abstinência, incluindo febre e dor articular. Caso o paciente tenha sido submetido à suprarrenalectomia, a manutenção a longo prazo assemelha-se àquela já descrita para a insuficiência suprarrenal.

c. Síndrome de resistência aos glicocorticoides generalizada primária (Chrousos) — Essa rara condição genética esporádica ou familiar costuma ser causada por mutações inativadoras do gene do GR. Em sua tentativa de compensar o defeito, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) passa a hiperfuncionar, e a produção aumentada de ACTH resulta em níveis circulantes elevados de cortisol e de seus precursores, como corticosterona e 11-desoxicorticosterona com atividade mineralocorticoide, bem como androgênios suprarrenais. Esses hormônios podem resultar em hipertensão, com ou sem alcalose hipopotassêmica, e hipoandrogenismo, expresso na forma de virilização e puberdade precoce em crianças e na forma de acne, hirsutismo, calvície de padrão masculino e irregularidades menstruais (principalmente oligoamenorreia e hipofertilidade) em mulheres. A terapia para essa síndrome consiste em

---

* Os nomes dados às enzimas de síntese dos esteroides suprarrenais incluem os seguintes:
P450c11 (11-hidroxilase)
P450c17 (17-hidroxilase)
P450c21 (21-hidroxilase)

altas doses de glicocorticoides sintéticos, como dexametasona, sem atividade mineralocorticoide inerente. Essas doses são tituladas para normalizar a produção de cortisol, seus precursores e androgênios suprarrenais.

d. Aldosteronismo — Em geral, o aldosteronismo primário resulta da produção excessiva de aldosterona por um adenoma suprarrenal. Entretanto, pode resultar também da secreção anormal por glândulas hiperplásicas ou de tumor maligno. Os achados clínicos de hipertensão, fraqueza e tetania estão relacionados com a perda renal contínua de potássio, que leva a hipopotassemia, alcalose e elevação das concentrações séricas de sódio. Essa síndrome também pode ser produzida em distúrbios da biossíntese de esteroides suprarrenais devido à secreção excessiva de desoxicorticosterona, corticosterona ou 18-hidroxicorticosterona — todos compostos com atividade mineralocorticoide inerente.

Diferentemente dos pacientes com aldosteronismo secundário (ver adiante), esses pacientes apresentam níveis baixos (suprimidos) de atividade da renina plasmática e de angiotensina II. Quando tratados com acetato de fludrocortisona (0,2 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante 3 dias) ou acetato de desoxicorticosterona (20 mg/dia por via intramuscular durante 3 dias — não disponível nos Estados Unidos), os pacientes não conseguem reter o sódio, e a secreção de aldosterona não é significativamente reduzida. O distúrbio, quando leve, pode não ser detectado quando os níveis séricos de potássio são usados para triagem. Entretanto, pode ser detectado por uma razão aumentada entre aldosterona e renina plasmática. Em geral, os pacientes melhoram quando tratados com espironolactona, um agente bloqueador dos receptores de aldosterona, sendo a resposta a esse fármaco de importância diagnóstica e terapêutica.

3. Uso dos glicocorticoides para fins diagnósticos — Algumas vezes, é necessário suprimir a produção de ACTH para identificar a fonte de determinado hormônio, ou para estabelecer se sua produção é influenciada pela secreção de ACTH. Nessas circunstâncias, é conveniente utilizar uma substância muito potente, como a dexametasona, visto que o uso de pequenas quantidades reduz a possibilidade de confusão na interpretação das dosagens hormonais no sangue ou na urina. Por exemplo, se for obtida uma supressão completa com a administração de 50 mg de cortisol, a excreção urinária de 17-hidroxicorticosteroides será de 15 a 18 mg/24 h, visto que um terço da dose administrada é recuperado na urina, na forma de 17- hidroxicorticosteroide. Se for usada uma dose equivalente a 1,5 mg de dexametasona, a excreção urinária será de apenas 0,5 mg/24 h e os níveis sanguíneos estarão baixos.

O **teste de supressão da dexametasona**, que é utilizado para o diagnóstico da síndrome de Cushing, também tem sido empregado para o diagnóstico diferencial de estados psiquiátricos depressivos. Como teste de triagem, a dexametasona, na dose de 1 mg, é administrada por via oral às 11 horas da noite, e obtém-se uma amostra de plasma na manhã seguinte. Nos indivíduos normais, a concentração de cortisol pela manhã costuma ser inferior a 3 mcg/dL, ao passo que, na síndrome de Cushing, o nível costuma ser superior a 5 mcg/dL. Os resultados não são confiáveis no paciente com depressão, ansiedade, doença concomitante e outras condições estressantes, ou nos casos em que o paciente faz uso de uma medicação que aumenta o catabolismo da dexametasona no fígado. Para distinguir o hipercortisolismo causado por ansiedade, depressão e alcoolismo (pseudossíndrome de Cushing) da síndrome de Cushing genuína, efetua-se um teste combinado, que consiste na administração de dexametasona (0,5 mg por via oral a cada 6 horas durante 2 dias), seguida de um teste-padrão com hormônio de liberação da corticotropina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) (1 mg/kg por infusão intravenosa, na forma de bolo, duas horas após a última dose de dexametasona).

Em pacientes cujo diagnóstico de síndrome de Cushing foi clinicamente estabelecido e confirmado pelo achado de excreção urinária elevada de cortisol livre, a supressão com grandes doses de dexametasona ajuda a distinguir os pacientes com síndrome de Cushing daqueles que apresentam tumores do córtex da suprarrenal produtores de esteroides ou síndrome de ACTH ectópico. Administra-se dexametasona em uma dose oral de 0,5 mg a cada seis horas durante dois dias, seguida de 2 mg por via oral a cada seis horas durante dois dias, e obtém-se uma amostra de urina para determinação do cortisol ou de seus metabólitos (teste de Liddle), ou administra-se dexametasona em dose única de 8 mg às 11 horas da noite, com determinação dos níveis plasmáticos de cortisol às 8 horas da manhã seguinte. Nos pacientes com doença de Cushing, o efeito supressor da dexametasona costuma produzir uma redução de 50% nos níveis hormonais. Nos pacientes em que não ocorre supressão, o nível de ACTH estará baixo na presença de tumor suprarrenal produtor de cortisol, estando elevado em pacientes com tumor produtor de ACTH ectópico.

B. Corticosteroides e estimulação da maturação pulmonar no feto

A maturação dos pulmões no feto é regulada pela secreção fetal de cortisol. O tratamento da mãe com grandes doses de glicocorticoides reduz a incidência da síndrome do desconforto respiratório em prematuros. Quando o parto é antecipado antes de 34 semanas de gestação, utiliza-se comumente a betametasona por via intramuscular, na dose de 12 mg, seguida de uma dose adicional de 12 mg em 18 a 24 horas. A betametasona é escolhida, visto que a ligação desse corticosteroide às proteínas maternas e seu metabolismo placentário são menores que os do cortisol, possibilitando uma maior transferência através da placenta para o feto.

C. Corticosteroides e distúrbios não suprarrenais

Os análogos sintéticos do cortisol mostram-se úteis no tratamento de um grupo diversificado de doenças não relacionadas com qualquer distúrbio conhecido da função renal (Tabela 39-2). Nessas doenças, a utilidade dos corticosteroides depende de sua capacidade de suprimir as respostas inflamatórias e imunes e de alterar a função dos leucócitos, conforme descrito anteriormente e discutido no Capítulo 55. Esses agentes mostram-se úteis em distúrbios nos quais a resposta do hospedeiro constitui a causa das principais manifestações da doença. Nos casos em que a resposta inflamatória ou imune é importante para controlar o processo patológico, a terapia com corticosteroide pode ser perigosa, porém é justificada para impedir a ocorrência de lesão irreversível em consequência de uma resposta inflamatória — quando esses fármacos são usados em associação à terapia específica para a doença.

Como os corticosteroides em geral não são curativos, o processo patológico pode progredir, apesar da supressão das manifestações clínicas. Por conseguinte, a terapia crônica com

TABELA 39-2 Algumas indicações terapêuticas para o uso de glicocorticoides em distúrbios não suprarrenais

Distúrbio	Exemplos
Reações alérgicas	Edema angioneurótico, asma, picadas de abelhas, dermatite de contato, reações medicamentosas, rinite alérgica, doença do soro, urticária
Distúrbios vasculares do colágeno	Arterite de células gigantes, lúpus eritematoso, síndromes mistas do tecido conectivo, polimiosite, polimialgia reumática, artrite reumatoide, arterite temporal
Doenças oculares	Uveíte aguda, conjuntivite alérgica, coroidite, neurite óptica
Doenças gastrintestinais	Doença inflamatória intestinal, espru não tropical, necrose hepática subaguda
Distúrbios hematológicos	Anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, leucemia, linfoma, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, mieloma múltiplo
Inflamação sistêmica	Síndrome do desconforto respiratório agudo (a terapia prolongada com dose moderada acelera a recuperação e diminui a mortalidade)
Infecções	Síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse
Condições inflamatórias dos ossos e das articulações	Artrite, bursite, tenossinovite
Distúrbios neurológicos	Edema cerebral (são administradas grandes doses de dexametasona a pacientes após cirurgia do cérebro, a fim de minimizar o edema cerebral no período pós-operatório), esclerose múltipla
Transplante de órgãos	Prevenção e tratamento da rejeição (imunossupressão)
Doenças pulmonares	Pneumonia por aspiração, asma brônquica, prevenção da síndrome do desconforto respiratório do lactente, sarcoidose
Distúrbios renais	Síndrome nefrótica
Doenças da pele	Dermatite atópica, dermatoses, líquen simples crônico (neurodermatite localizada), micose fungoide, pênfigo, dermatite seborreica, xerose
Doenças da tireoide	Exoftalmia maligna, tireoidite subaguda
Outros	Hipercalcemia, doença das montanhas

esses fármacos deve ser instituída com muita cautela e apenas nos casos em que a gravidade da doença justifica seu uso, uma vez esgotadas as medidas menos perigosas.

Em geral, deve-se procurar controlar o processo mórbido com o uso de glicocorticoides de ação média a intermediária, como a prednisona e a prednisolona (Tabela 39-1), bem como todas as medidas auxiliares possíveis para manter a dose baixa. Quando houver possibilidade, deve-se utilizar a terapia em dias alternados (ver adiante). O tratamento não deve ser reduzido nem interrompido abruptamente. Quando se antecipa uma terapia prolongada, é útil a obtenção de radiografias do tórax, bem como de um teste tuberculínico, visto que a terapia com glicocorticoides pode ativar a tuberculose dormente. É preciso considerar a presença de diabetes, úlcera péptica, osteoporose e transtornos psicológicos, e deve-se avaliar a função cardiovascular.

O tratamento para a rejeição de transplante constitui uma aplicação muito importante dos glicocorticoides. A eficácia desses agentes baseia-se em sua capacidade de reduzir a expressão de antígenos do tecido enxertado, retardar a revascularização e interferir na sensibilização dos linfócitos T citotóxicos e na geração de células formadoras de anticorpos.

Toxicidade

Os benefícios obtidos com o uso de glicocorticoides variam de modo considerável. Em todos os pacientes, o uso desses fármacos deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos efeitos disseminados exercidos em todas as partes do organismo. Os principais efeitos indesejáveis dos glicocorticoides resultam de suas ações hormonais, produzindo o quadro clínico da síndrome de Cushing iatrogênica (ver adiante).

Quando os glicocorticoides são usados por um curto período (< 2 semanas), não é comum observar a ocorrência de efeitos colaterais graves, mesmo com a administração de doses moderadamente grandes. Entretanto, em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de insônia, alterações do comportamento (principalmente hipomania) e úlceras pépticas agudas, mesmo depois de apenas alguns dias de tratamento. A pancreatite aguda constitui um efeito adverso agudo raro, porém grave, dos glicocorticoides em altas doses.

A. Efeitos metabólicos

Os pacientes aos quais são administradas doses diárias de 100 mg ou mais de hidrocortisona (ou a quantidade equivalente de esteroide sintético), por mais de duas semanas, sofrem, em sua maioria, uma série de alterações designadas como síndrome de Cushing iatrogênica. A taxa de desenvolvimento da síndrome é uma função da dose e da constituição genética do paciente. O contorno arredondado do rosto, a ocorrência de tumefação, o depósito de gordura e a pletora costumam ser observados (face de lua cheia). De modo semelhante, a gordura tende a ser redistribuída dos membros para o tronco, a nuca e a fossa supraclavicular. Ocorre maior crescimento de pelos finos na face, nas coxas e no tronco. Pode-se verificar o aparecimento de acne pontilhada induzida por esteroides, e observa-se a ocorrência de insônia e aumento do apetite. No tratamento de distúrbios perigosos ou incapacitantes, essas alterações podem não exigir a suspensão da terapia. Todavia, as alterações metabólicas subjacentes que as acompanham podem ser muito graves no momento de sua manifestação. A degradação contínua de proteínas e o desvio de aminoácidos para a produção de glicose aumentam as necessidades de insulina e, com o passar do tempo, resultam em ganho de peso, depósito de gordura visceral, miopatia e consumpção muscular, adelgaçamento da pele com estrias e equimoses, hiperglicemia e, por fim, osteoporose, diabetes e necrose asséptica do quadril. A cicatrização de feridas também está comprometida nessas circunstâncias. Quando presente, o diabetes é tratado com dieta e insulina. Com frequência, esses pacientes mostram-se resistentes à insulina, porém raramente desenvolvem cetoacidose. Em geral, as dietas dos pacientes tratados com corticosteroides devem ser hiperproteicas e enriquecidas com potássio.

B. Outras complicações

Outros efeitos colaterais graves dos glicocorticoides incluem úlceras pépticas e suas consequências. Os achados clínicos associados a determinados distúrbios, particularmente infecções bacterianas e micóticas, podem ser mascarados pelos corticosteroides, de modo que os pacientes devem ser cuidadosamente

monitorados, a fim de evitar contratempos sérios quando se administram grandes doses. A miopatia grave é mais frequente em pacientes tratados com glicocorticoides de ação longa. A administração desses compostos tem sido associada a náuseas, tontura e perda de peso em alguns pacientes. O tratamento consiste em mudar os fármacos, reduzir a dose e aumentar a ingestão de potássio e de proteína.

Pode ocorrer hipomania ou psicose aguda, particularmente em pacientes que recebem doses muito grandes de corticosteroides. A terapia a longo prazo com esteroides de ações intermediária e longa está associada à depressão e ao desenvolvimento de cataratas subcapsulares posteriores. Nesses pacientes, indica-se um acompanhamento psiquiátrico, bem como exames periódicos com lâmpada de fenda. É comum ocorrer elevação da pressão intraocular, e pode haver desenvolvimento de glaucoma. Além disso, ocorre hipertensão intracraniana benigna. Com doses de 45 mg/m^2/dia ou mais de hidrocortisona ou seu equivalente, ocorre atraso do crescimento em crianças. Os glicocorticoides de ações média, intermediária e longa exibem maior potência de supressão do crescimento do que o esteroide natural em doses equivalentes.

Quando administrados em doses superiores às quantidades fisiológicas, os esteroides como a cortisona e a hidrocortisona, que exercem efeitos mineralocorticoides além dos efeitos glicocorticoides, provocam certo grau de retenção de sódio e de líquido e perda de potássio. Em pacientes com funções cardiovascular e renal normais, esses efeitos levam ao desenvolvimento de alcalose hipoclorêmica hipopotassêmica e a uma elevação da pressão arterial. Em pacientes com hipoproteinemia, doença renal ou doença hepática, pode ocorrer também edema. Em pacientes com doença cardíaca, até mesmo pequenos graus de retenção de sódio podem resultar em insuficiência cardíaca. Esses efeitos podem ser minimizados com o uso de esteroides sintéticos que não provocam retenção de sal, com a restrição de sódio e com o uso criterioso de suplementos de potássio.

C. Supressão suprarrenal

Quando se administram corticosteroides por mais de duas semanas, pode ocorrer supressão suprarrenal. Se o tratamento se estender por várias semanas a meses, o paciente deve receber terapia suplementar apropriada em caso de estresse menor (aumento de duas vezes na dose, durante 24 a 48 horas) ou estresse intenso (aumento de até dez vezes na dose, durante 48 a 72 horas), como traumatismo acidental ou cirurgia de grande porte. Se houver a necessidade de reduzir a dose de corticosteroides, isso deve ser feito de modo lento e gradual. Se for necessário interromper a terapia, o processo de redução deve ser muito lento quando a dose alcança níveis de reposição. Podem ser necessários 2 a 12 meses para que o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal funcione adequadamente, e a normalização dos níveis de cortisol pode exigir outros 6 a 9 meses. A supressão induzida por glicocorticoides não representa um problema hipofisário, e o tratamento com ACTH não diminui o tempo necessário para que ocorra normalização da função.

Se a dose for reduzida com muita rapidez em pacientes em uso de glicocorticoides para o tratamento de determinada doença, os sintomas do distúrbio podem reaparecer ou sua intensidade pode aumentar. Entretanto, os pacientes sem distúrbios subjacentes (p. ex., pacientes cirurgicamente curados da doença de Cushing) também irão desenvolver sintomas com rápidas reduções dos níveis de corticosteroides. Esses sintomas consistem em anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, letargia, cefaleia, dor articular ou muscular e hipotensão postural. Embora muitos desses sintomas possam refletir uma verdadeira deficiência de glicocorticoides, eles também podem ocorrer na presença de níveis plasmáticos normais ou até mesmo elevados de cortisol, sugerindo uma dependência de glicocorticoides.

Contraindicações e precauções

A. Precauções especiais

Os pacientes que recebem glicocorticoides devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível desenvolvimento de hiperglicemia, glicosúria, retenção de sódio com edema ou hipertensão, hipopotassemia, úlcera péptica, osteoporose e infecções ocultas.

A dose deve ser mantida o mais baixo possível, e deve-se utilizar uma administração intermitente (p. ex., em dias alternados) quando for possível obter resultados terapêuticos satisfatórios com esse esquema. Mesmo os pacientes mantidos com doses relativamente baixas de corticosteroides podem necessitar de terapia suplementar em situações de estresse, como procedimentos cirúrgicos, doença intercorrente ou acidentes.

B. Contraindicações

Os **glicocorticoides** devem ser usados com muita cautela em pacientes com úlcera péptica, doença cardíaca ou hipertensão com insuficiência cardíaca, certas doenças infecciosas, como varicela e tuberculosa, psicose, diabete, osteoporose ou glaucoma.

Seleção do fármaco e esquemas de dosagem

As preparações de glicocorticoides diferem nos efeitos antiinflamatórios e mineralocorticoides relativos, na duração de ação, no custo e nas formulações disponíveis (Tabela 39-1), e esses fatores devem ser levados em consideração na escolha do fármaco que irá ser utilizado.

A. ACTH *versus* esteroides adrenocorticais

Em pacientes com glândulas suprarrenais normais, o ACTH era usado para induzir a produção endógena de cortisol, a fim de obter efeitos semelhantes. Todavia, exceto nos casos em que se pretende obter um aumento dos androgênios, o uso do ACTH como agente terapêutico foi abandonado. As circunstâncias em que o ACTH foi considerado mais efetivo do que os glicocorticoides provavelmente foram decorrentes da administração de quantidades menores de corticosteroides do que as produzidas pelas doses de ACTH.

B. Dosagem

Ao determinar o esquema posológico a ser utilizado, o médico precisa considerar a gravidade da doença, a quantidade do fármaco necessária para obter o efeito desejado e a duração da terapia. Em algumas doenças, a quantidade necessária para manter o efeito terapêutico desejado é menor do que a dose necessária para produzir o efeito inicial. A menor dosagem possível capaz de produzir o efeito necessário deve ser determinada pela diminuição gradual da dose até a observação de um pequeno aumento nos sinais e sintomas.

Quando há necessidade de manter níveis plasmáticos continuamente elevados de corticosteroides para suprimir o ACTH, é imprescindível o uso de uma preparação parenteral de absorção lenta ou pequenas doses orais a intervalos frequentes. Observa-se a situação oposta em relação ao uso de corticosteroide no tratamento de distúrbios inflamatórios e alérgicos.

A mesma quantidade total administrada em algumas doses pode ser mais efetiva quando fornecida em inúmeras doses menores ou em uma forma parenteral de absorção lenta.

Os distúrbios autoimunes graves que comprometem órgãos vitais precisam ser tratados de modo agressivo, e um tratamento insuficiente é tão perigoso quanto um tratamento intensivo. Para minimizar o depósito de imunocomplexos e o influxo de leucócitos e macrófagos, é necessário administrar inicialmente 1 mg/kg/dia de prednisona em doses fracionadas. Essa dose é mantida até a obtenção de uma resposta das manifestações graves. A seguir, a dose pode ser gradualmente reduzida.

Quando há necessidade de grandes doses por períodos prolongados, pode-se recorrer à administração do composto em dias alternados após a obtenção de um controle. Nos casos em que se utiliza esse esquema, quantidades muito grandes (p. ex., 100 mg de prednisona) algumas vezes podem ser administradas com efeitos colaterais menos pronunciados, devido a um período de recuperação entre cada dose. A transição para um esquema em dias alternados pode ser efetuada após obtenção do controle do processo mórbido. A transição deve ser feita de modo gradual, com medidas de suporte adicionais entre as doses.

Ao escolher um fármaco para uso em grandes doses, é aconselhável administrar um esteroide sintético de ação média ou intermediária, com pouco efeito mineralocorticoide. Se possível, o fármaco deve ser administrado em dose única pela manhã.

C. Formas posológicas especiais

A terapia local, como preparações tópicas para doenças cutâneas, formas ectópicas para doenças oculares, injeções intra-articulares para doenças articulares, esteroides inalados para asma e enemas de hidrocortisona para tratamento da colite ulcerativa, constitui uma maneira de fornecer grandes quantidades de esteroides ao tecido atingido, com redução dos efeitos sistêmicos.

Foi constatado que o dipropionato de beclometasona e vários outros glicocorticoides — principalmente budesonida, flunisolida e furoato de mometasona, administrados na forma de aerossóis — são extremamente úteis no tratamento da asma (ver Capítulo 20).

O dipropionato de beclometasona, a acetonida de triancinolona, a budesonida, a flunisolida e o furoato de mometasona estão disponíveis na forma de *sprays* nasais para o tratamento tópico da rinite alérgica. Esses fármacos são efetivos em doses (uma ou duas aplicações de *spray*, 1, 2 ou 3 vezes ao dia) que, na maioria dos pacientes, resultam em níveis plasmáticos demasiado baixos para influenciar a função suprarrenal ou exercer qualquer outro efeito sistêmico.

Os corticosteroides incorporados em pomadas, cremes, loções e *sprays* são extensamente usados em dermatologia. Essas preparações são discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 61.

MINERALOCORTICOIDES (ALDOSTERONA, DESOXICORTICOSTERONA, FLUDROCORTISONA)

Nos seres humanos, a aldosterona é o mineralocorticoide mais importante; todavia, pequenas quantidades de desoxicorticosterona (DOC) também são formadas e liberadas. Embora as quantidades normalmente sejam insignificantes, a DOC teve importância terapêutica no passado. Suas ações, seus efeitos e seu metabolismo assemelham-se qualitativamente aos descritos mais adiante para a aldosterona.

A fludrocortisona, um corticosteroide sintético, é o hormônio de retenção de sal mais comumente prescrito.

Aldosterona

A aldosterona é sintetizada principalmente na zona glomerular do córtex suprarrenal. Sua estrutura e síntese estão ilustradas na Figura 39-1.

A taxa de secreção da aldosterona está sujeita a várias influências. O ACTH produz uma estimulação moderada de sua liberação, porém esse efeito não persiste por mais de alguns dias no indivíduo normal. Embora a aldosterona seja apenas um terço tão efetiva quanto o cortisol na supressão do ACTH, as quantidades de aldosterona produzidas pelo córtex da suprarrenal e suas concentrações plasmáticas são insuficientes para exercer qualquer controle de retroalimentação significativo da secreção de ACTH.

Na ausência de ACTH, a secreção de aldosterona diminui para cerca da metade da taxa normal, indicando que outros fatores, como, por exemplo, a angiotensina, são capazes de manter e talvez regular sua secreção (ver Capítulo 17). Além disso, é possível demonstrar a existência de variações independentes entre a secreção de cortisol e a de aldosterona por lesões efetuadas no sistema nervoso, como a descerebração, que reduz a secreção de cortisol enquanto aumenta a de aldosterona.

A. Efeitos fisiológicos e farmacológicos

A aldosterona e outros esteroides com propriedades mineralocorticoides promovem a reabsorção de sódio da parte distal do túbulo convulato distal e dos túbulos coletores corticais, frouxamente acoplados à excreção de íons potássio e hidrogênio. Em geral, verifica-se também um aumento da reabsorção de sódio nas glândulas sudoríparas e salivares, bem como na mucosa gastrintestinal e nas membranas celulares. Os níveis excessivos de aldosterona produzidos por tumores ou em decorrência de superdosagem com outros mineralocorticoides sintéticos resultam em hipopotassemia, alcalose metabólica, aumento do volume plasmático e hipertensão.

Os mineralocorticoides atuam por sua ligação ao MR no citoplasma das células-alvo, particularmente as células principais dos túbulos convulatos distais e túbulos coletores do rim. O complexo fármaco-receptor ativa uma série de eventos semelhantes aos descritos anteriormente para os glicocorticoides e ilustrados na Figura 39-4. É interessante assinalar que esse receptor tem a mesma afinidade pelo cortisol, que está presente em concentrações muito mais altas no líquido extracelular. A especificidade pelos mineralocorticoides no rim parece decorrer, pelo menos em parte, da presença da enzima 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2, que converte o cortisol em cortisona. Esta última apresenta baixa afinidade pelo receptor e é inativa como mineralocorticoide ou glicocorticoide no rim. O principal efeito do receptor de aldosterona consiste em aumento da expressão da Na^+/K^+-ATPase e do canal de sódio epitelial (ENaC).

B. Metabolismo

Nos indivíduos normais com ingestão moderada de sal na dieta, a aldosterona é secretada em uma taxa de 100 a 200 mcg/dia. Os níveis plasmáticos no homem (em repouso e decúbito dorsal) são de cerca de 0,007 mcg/dL. A meia-vida da aldosterona injetada em quantidades muito pequenas é de 15 a 20 minutos, e o hormônio não parece ligar-se firmemente às proteínas séricas.

O metabolismo da aldosterona assemelha-se ao do cortisol, e aparecem cerca de 50 mcg/24 h na urina, na forma de tetra-hidroaldosterona conjugada. Cerca de 5 a 15 mcg/24 h são excretados na forma livre ou como 3-oxo glicuronídeo.

Desoxicorticosterona (DOC)

A DOC, que também serve como precursor da aldosterona (Figura 39-1), normalmente é secretada em quantidades de cerca de 200 mcg/dia. Quando injetada na circulação humana, apresenta uma meia-vida de cerca de 70 minutos. As estimativas preliminares de sua concentração no plasma são de aproximadamente 0,03 mcg/dL. O controle de sua secreção difere daquele da aldosterona, visto que a secreção de DOC encontra-se principalmente sob o controle do ACTH. Embora a resposta do ACTH seja intensificada pela restrição dietética de sódio, uma dieta com baixo teor de sal não aumenta a secreção de DOC. Essa secreção pode aumentar acentuadamente em certas condições anormais, como carcinoma adrenocortical e hiperplasia suprarrenal congênita com atividade reduzida de P450c11 ou P450c17.

Fludrocortisona

A fludrocortisona, um potente esteroide com atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide, é o mineralocorticoide mais amplamente usado. Doses orais de 0,1 mg, 2 a 7 vezes por semana, exercem poderosa atividade de retenção de sal e são usadas no tratamento da insuficiência corticossuprarrenal associada à deficiência de mineralocorticoide. Essas doses são muito pequenas para exercer quaisquer efeitos antiinflamatórios ou anticrescimento importantes.

ANDROGÊNIOS SUPRARRENAIS

O córtex da suprarrenal secreta grandes quantidades de DHEA e quantidades menores de androstenediona e testosterona. Embora se acredite que esses androgênios possam contribuir para o processo normal de maturação, eles não estimulam nem sustentam as principais alterações puberais dependentes de androgênios nos seres humanos. Estudos recentes sugerem que a DHEA e seu sulfato podem exercer outras ações fisiológicas importantes. Se isso for correto, esses resultados provavelmente decorrem da conversão periférica da DHEA em androgênios mais potentes ou em estrogênios e de uma interação com receptores de androgênios e de estrogênios, respectivamente. Outros efeitos podem ser exercidos por uma interação com os receptores de $GABA_A$ e glutamato no cérebro ou com um receptor nuclear em vários locais centrais e periféricos. O uso terapêutico da DHEA tem sido explorado em seres humanos, porém a substância já foi adotada com entusiasmo pouco crítico por membros da cultura de drogas nos esportes e cultura de suplementos vitamínicos e alimentares.

Foram relatados os resultados de um estudo clínico da DHEA controlado com placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, bem como aqueles de um estudo de reposição de DHEA em mulheres com insuficiência suprarrenal. Em ambos os estudos, foi constatado um pequeno efeito benéfico, com melhora significativa da doença no primeiro estudo e uma sensação claramente maior de bem-estar no segundo. As ações androgênicas ou estrogênicas da DHEA poderiam explicar os efeitos do composto em ambas as situações.

■ ANTAGONISTAS DOS AGENTES ADRENOCORTICAIS

INIBIDORES DA SÍNTESE E ANTAGONISTAS DOS GLICOCORTICOIDES

Os inibidores da síntese de esteroides atuam em várias etapas diferentes, e um antagonista dos glicocorticoides atua no nível do receptor.

Aminoglutetimida

A aminoglutetimida (Figura 39-5) bloqueia a conversão do colesterol em pregnenolona (ver Figura 39-1) e provoca uma

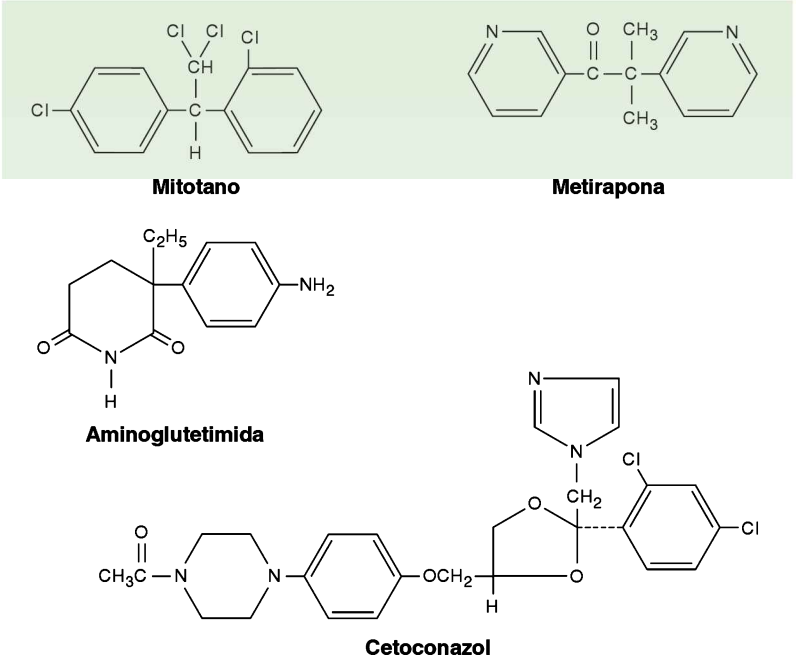


FIGURA 39-5 Alguns antagonistas adrenocorticais. Em virtude de sua toxicidade, vários desses compostos não estão mais disponíveis nos Estados Unidos.

redução na síntese de todos os esteroides hormonalmente ativos. Tem sido utilizada em associação com dexametasona ou hidrocortisona para reduzir ou eliminar a produção de estrogênios em pacientes com carcinoma de mamas. O fármaco foi bem tolerado em uma dose de 1 g/dia; entretanto, com doses mais altas, a letargia e a erupção cutânea foram efeitos comuns. Hoje, o uso da aminoglutetimida em pacientes com câncer de mama foi suplantado pelo tamoxifeno ou por outra classe de fármacos, os inibidores da aromatase (ver Capítulos 40 e 54). A aminoglutetimida pode ser utilizada com metirapona ou cetoconazol para reduzir a secreção de esteroides em pacientes com síndrome de Cushing causada por câncer corticossuprarrenal que não responde ao mitotano.

A aminoglutetimida aparentemente também aumenta a depuração de alguns esteroides. Foi demonstrado que o fármaco intensifica o metabolismo da dexametasona, reduzindo sua meia-vida de 4 a 5 horas para 2 horas.

Cetoconazol

O cetoconazol, um derivado imidazólico, antifúngico (ver Capítulo 48), é um inibidor potente e bastante não seletivo da síntese de esteroides suprarrenais e gonadais. Esse composto inibe a clivagem da cadeia lateral do colesterol, as enzimas P450c17, C17,20-liase, 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase e P450a11, que são necessárias para a síntese de hormônios esteroides. A sensibilidade das enzimas P450 ao cetoconazol em tecidos de mamíferos é bem menor do que a necessária para o tratamento de infecções fúngicas, de modo que seus efeitos inibitórios na biossíntese de esteroides são observados apenas em altas doses.

O cetoconazol tem sido utilizado no tratamento de pacientes com síndrome de Cushing de várias etiologias. A administração de doses de 200 a 1.200 mg/dia tem produzido uma redução dos níveis hormonais e melhora clínica em alguns pacientes. Esse fármaco produz certo grau de hepatotoxicidade e deve ser iniciado em uma dose de 200 mg/dia, que é lentamente aumentada em 200 mg/dia, a cada 2 a 3 dias, até uma dose diária total de 1.000 mg.

Metirapona

A metirapona (Figura 39-5) é um inibidor relativamente seletivo da 11-hidroxilação de esteroides, que interfere na síntese de cortisol e de corticosterona. Na presença de hipófise normal, observa-se um aumento compensatório na liberação hipofisária de ACTH e secreção suprarrenal de 11-desoxicortisol. Essa resposta fornece uma medida da capacidade da adenoipófise de produzir ACTH e foi adaptada para uso clínico como exame complementar. Embora a toxicidade da metirapona seja bem menor que a do mitotano (ver adiante), o fármaco pode provocar tonturas e distúrbios gastrintestinais transitórios. Esse agente não tem sido amplamente usado no tratamento da síndrome de Cushing. Entretanto, quando administrada em doses de 0,25 g, duas vezes ao dia, a 1 g, quatro vezes ao dia, a metirapona pode reduzir a produção de cortisol para níveis normais em alguns pacientes com síndrome de Cushing endógena. Por conseguinte, a metirapona pode ser útil no tratamento de manifestações graves de excesso de cortisol, enquanto a etiologia do distúrbio está sendo determinada ou em combinação com radioterapia ou tratamento cirúrgico. A metirapona é a única medicação inibidora das glândulas suprarrenais que pode ser administrada a mulheres grávidas com síndrome de Cushing. Os principais efeitos colaterais observados consistem em retenção de sal e de água e hirsutismo, em consequência do desvio do precursor 11-desoxicortisol para a síntese de DOC e androgênios.

A metirapona é comumente utilizada em provas de função suprarrenal. Os níveis sanguíneos de 11-desoxicortisol e a excreção urinária de 17-hidroxicorticoides são determinados antes e depois da administração do composto. Em condições normais, verifica-se um aumento de duas vezes ou mais na excreção urinária de 17-hidroxicorticoides. Com frequência, administra-se uma dose de 300 a 500 mg a cada quatro horas, em um total de seis doses, e efetuam-se coletas de urina no dia anterior e no dia seguinte ao tratamento. Em pacientes com síndrome de Cushing, a obtenção de uma resposta normal à metirapona indica que o excesso de cortisol não é devido à presença de carcinoma ou adenoma suprarrenal secretor de cortisol, visto que a secreção por esses tumores provoca supressão do ACTH e atrofia do córtex da suprarrenal normal.

A função hipofisária também pode ser avaliada pela administração de metirapona, em uma dose oral de 2 a 3 g à meia-noite, com determinação dos níveis de ACTH ou de 11-desoxicortisol em amostras de sangue coletadas às 8 horas da manhã, ou comparando-se a excreção urinária de 17-hidroxicorticosteroides no período de 24 horas antes e depois da administração do fármaco. Em pacientes com lesões suspeitas ou comprovadas da hipófise, esse procedimento é uma maneira de avaliar a capacidade da glândula de produzir ACTH. A metirapona foi retirada do mercado nos Estados Unidos, porém está disponível mediante solicitação em caso de necessidade.

Trilostano

O trilostano é um inibidor da 3β-17-hidroxiesteroide-desidrogenase que interfere na síntese dos hormônios suprarrenais e gonadais, sendo comparável à aminoglutetimida. Os efeitos colaterais do trilostano são predominantemente gastrintestinais; ocorrem efeitos colaterais em cerca de 50% dos pacientes em uso de trilostano e aminoglutetimida. Não há resistência cruzada nem superposição dos efeitos adversos desses compostos. O trilostano não está disponível nos Estados Unidos.

Abiraterona

A abiraterona é o inibidor da síntese de esteroides mais recente a ser objeto de ensaios clínicos. A abiraterona bloqueia a 17α-hidroxilase (P450c17) e a 17,20-liase (Figura 39-1) e, previsivelmente, reduz a síntese de cortisol e de esteroides gonadais na glândula suprarrenal e de esteroides gonadais nas gônadas. Ocorre um aumento compensatório na síntese de ACTH e de aldosterona, porém isso pode ser evitado pela administração concomitante de dexametasona. A abiraterona é um pró-fármaco esteroide ativo por via oral, tendo sido estudada no tratamento do câncer de próstata refratário.

Mifepristona (RU-486)

A pesquisa de um antagonista dos GRs finalmente teve sucesso no início da década de 1980, com o desenvolvimento do 19-noresteroide 11β-aminofenil-substituído, denominado RU-486, posteriormente mifepristona. Diferentemente dos inibidores enzimáticos já discutidos, a mifepristona é um antagonista farmacológico do receptor de esteroides. Esse composto apresenta forte atividade antiprogestina e, no início, foi sugerido como agente contraceptivo-contragestivo. A mifepristona, quando administrada em altas

doses, exerce atividade antiglicocorticoide ao bloquear os GRs, em virtude de sua ligação a esses receptores com alta afinidade, causando (1) certa estabilização do complexo hsp-GR e inibição da dissociação do receptor ligado a RU-486 das proteínas acompanhantes (*chaperone proteins*) hsp; e (2) alteração da interação do GR com correguladores, favorecendo a formação de um complexo transcricionalmente inativo no núcleo da célula. O resultado consiste em inibição da ativação do GR.

A meia-vida da mifepristona é, em média, de 20 horas. Essa meia-vida é mais longa que a de muitos agonistas glicocorticoides tanto naturais quanto sintéticos (a dexametasona tem meia-vida de 4 a 5 horas). Ocorre excreção de menos de 1% da dose diária na urina, sugerindo um papel mínimo dos rins na depuração desse composto. A meia-vida plasmática longa da mifepristona resulta de sua ligação extensa e forte às proteínas plasmáticas. Menos de 5% do composto encontram-se na forma livre quando o plasma é analisado por diálise de equilíbrio. A mifepristona pode ligar-se à albumina e à glicoproteína ácida α_1, mas não exibe qualquer afinidade pela globulina de ligação de corticosteroide.

Nos seres humanos, a mifepristona provoca resistência generalizada aos glicocorticoides. Quando administrada por via oral a vários pacientes com síndrome de Cushing causada por produção ectópica de ACTH ou por carcinoma suprarrenal, a mifepristona foi capaz de reverter o fenótipo cushingoide, eliminar a intolerância aos carboidratos, normalizar a pressão arterial, corrigir a supressão dos hormônios tireoidianos e gonadais e melhorar as sequelas psicológicas do hipercortisolismo nesses pacientes. No momento, esse uso da mifepristona só pode ser recomendado para pacientes inoperáveis com secreção ectópica de ACTH ou com carcinoma suprarrenal que não conseguiram responder a outras manipulações terapêuticas. A farmacologia e o uso em mulheres como antagonista da progesterona são discutidos no Capítulo 40.

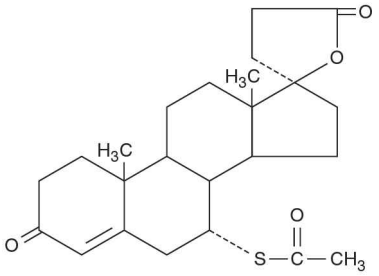
Mitotano

O mitotano (Figura 39-5), um fármaco relacionado com a classe de inseticidas do DDT, tem ação citotóxica não seletiva sobre o córtex suprarrenal de cães e, em menor grau, dos seres humanos. Esse fármaco é administrado por via oral, em doses fracionadas de até 12 g ao dia. Em cerca de um terço dos pacientes com carcinoma suprarrenal, verifica-se uma redução da massa tumoral. Em 80% dos pacientes, os efeitos tóxicos do mitotano são graves o suficiente para exigir uma redução da dose. Esses efeitos incluem diarreia, náuseas, vômitos, depressão, sonolência e exantemas. O fármaco foi retirado do mercado nos Estados Unidos, porém está disponível para uso mediante solicitação em caso de necessidade.

ANTAGONISTAS DOS MINERALOCORTICOIDES

Além dos agentes que interferem na síntese de aldosterona (ver anteriormente), existem esteroides que competem com a aldosterona pelos receptores, diminuindo seu efeito perifericamente. A progesterona é levemente ativa nesse aspecto.

A **espironolactona** é uma 7α-acetiltioespironolactona. Seu início de ação é lento, e os efeitos persistem por 2 a 3 dias após a suspensão do fármaco. A espironolactona é utilizada no tratamento do aldosteronismo primário em doses de 50 a 100 mg/dia. Esse agente reverte muitas das manifestações do aldosteronismo e tem sido útil no estabelecimento do diagnóstico em alguns pacientes, bem como para melhorar os sinais e sintomas nos casos de adiamento da remoção cirúrgica de um adenoma. Quando a espironolactona é usada para fins diagnósticos na detecção de aldosteronismo em pacientes hipopotassêmicos com hipertensão, a administração de doses de 400 a 500 mg/dia, durante 4 a 8 dias — com ingestão adequada de sódio e de potássio — restaura os níveis normais de potássio. A espironolactona também se mostra útil na preparação desses pacientes para cirurgia. Para essa finalidade, são administradas doses de 300 a 400 mg/dia durante duas semanas; essas doses podem reduzir a incidência de arritmias cardíacas.



Espironolactona

A espironolactona atua como antagonista dos androgênios e, por essa ação, algumas vezes é usada no tratamento do hirsutismo em mulheres. Em pacientes com hirsutismo idiopático ou com hirsutismo secundário a um excesso de androgênio, a administração de doses de 50 a 200 mg/dia produz uma redução na densidade, no diâmetro e na velocidade de crescimento dos pelos faciais. Em geral, o efeito pode ser observado em dois meses e torna-se máximo em cerca de seis meses.

A espironolactona como diurético é discutida no Capítulo 15. O fármaco produz benefícios na insuficiência cardíaca que são maiores do que os previstos por seus efeitos diuréticos apenas (ver Capítulo 13). Os efeitos colaterais relatados incluem hiperpotassemia, arritmia cardíaca, anormalidades menstruais, ginecomastia, sedação, cefaleia, distúrbios gastrintestinais e exantemas.

A **eplerenona**, outro antagonista da aldosterona, foi aprovada para o tratamento da hipertensão (ver Capítulos 11 e 15). À semelhança da espironolactona, foi também constatado que a eplerenona reduz a taxa de mortalidade na insuficiência cardíaca. Esse antagonista do receptor de aldosterona é ligeiramente mais seletivo do que a espironolactona, e não foi relatado qualquer efeito do fármaco sobre os receptores de androgênios. A dose-padrão na hipertensão é de 50 a 100 mg/dia. A toxicidade mais comum consiste em hiperpotassemia, que costuma ser leve.

A **drospirenona**, uma progestina incluída em um anticoncepcional oral (ver Capítulo 40), também antagoniza os efeitos da aldosterona.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



GLICOCORTICOIDES PARA USO ORAL E PARENTERAL

Acetato de dexametasona
Parenteral: suspensão de 8 mg/mL para injeção IM, intralesional ou intra-articular; suspensão de 16 mg/mL para injeção intralesional

Acetato de hidrocortisona
Parenteral: suspensão de 25, 50 mg/mL para injeção intralesional nos tecidos moles ou intra-articulares

Acetato de metilprednisolona
Parenteral: 20, 40, 80 mg/mL para injeção IM, intralesional ou intra-articulares

Acetato de prednisolona
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção nos tecidos moles ou intra-articulares

Acetonida de triancinolona
Parenteral: 3, 10, 40 mg/mL para injeção IM, intra-articular ou intralesional

Betametasona
Oral: xarope de 0,6 mg/5 mL

Cipionato de hidrocortisona
Oral: suspensão de 10 mg/5 mL

Cortisona
Oral: comprimidos de 25 mg

Dexametasona
Oral: comprimidos de 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 mg; elixir de 0,5 mg/5 mL; solução de 0,5 mg/5 mL, 1 mg/mL

Fosfato sódico de betametasona
Parenteral: 4 mg/mL para injeção IV, IM, intralesional ou intra-articular

Fosfato sódico de dexametasona
Parenteral: 4, 10, 20 mg/mL para injeção IV, IM, intralesional ou intra-articular; 24 mg/mL para uso IV apenas

Fosfato sódico de hidrocortisona
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IV, IM ou SC

Fosfato sódico de prednisolona
Oral: solução de 5 mg/5 mL
Parenteral: 20 mg/mL para injeção IV, IM, intra-articular ou intralesional

Hexacetonida de triancinolona
Parenteral: 5, 20 mg/mL para injeção intra-articular ou sublesional

Hidrocortisona [cortisol]
Oral: comprimidos de 5, 10, 20 mg

Metilprednisolona
Oral: comprimidos de 2, 4, 8, 16, 24, 32 mg

Prednisolona
Oral: comprimidos de 5 mg; xarope de 5, 15 mg/5 mL

Prednisona
Oral: comprimidos de 1; 2,5; 5; 10; 20; 50 mg; solução e xarope de 1, 5 mg/mL

Succinato sódico de hidrocortisona
Parenteral: 100, 250, 500, 1.000 mg/frasco para injeção IV, IM

Succinato sódico de metilprednisolona
Parenteral: 40, 125, 500, 1.000, 2.000 mg/frasco

MINERALOCORTICOIDES

Acetato de fludrocortisona
Oral: comprimidos de 0,1 mg

INIBIDORES DOS ESTEROIDES SUPRARRENAIS

Cetoconazol
Oral: comprimidos de 200 mg (uso não indicado na bula)

Mifepristona
Oral: comprimidos de 200 mg

Mitotano
Oral: comprimidos de 500 mg

[1] Glicocorticoides para uso na forma de aerossol: ver Capítulo 20. Glicocorticoides para uso dermatológico: ver Capítulo 61. Glicocorticoides para uso gastrintestinal: ver Capítulo 62.

REFERÊNCIAS

Alesci S et al.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: From basic mechanisms to clinical aspects. Neuroimmunomodulation 2005;12:1.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP: Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. Endocr Rev 1996;17:245.

Charmandari E, Kino T: Chrousos syndrome: A seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. Eur J Clin Invest 2010;40:932.

Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP: Neuroendocrinology of stress. Ann Rev Physiol 2005;67:259.

Chrousos GP: Stress and disorders of the stress system. Nat Endocrinol Rev 2009;5:374.

Chrousos GP, Kino T: Glucocorticoid signaling in the cell: Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. In: Glucocorticoids and mood: Clinical manifestations, risk factors, and molecular mechanisms. Proc NY Acad Sci 2009;1179:153.

Elenkov IJ, Chrousos GP: Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends Endocrinol Metab 1999;10:359.

Elenkov IJ et al.: Cytokine dysregulation, inflammation, and wellbeing. Neuroimmunomodulation 2005;12:255.

Franchimont D et al.: Glucocorticoids and inflammation revisited: The state of the art. Neuroimmunomodulation 2002–03;10:247.

Graber AL et al.: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1965;25:11.

Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP: Endocrine withdrawal syndromes. Endocrine Rev 2003;24:523.

Kalantaridou S, Chrousos GP: Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481.

Kino T, Charmandari E, Chrousos G (editors): Glucocorticoid action: Basic and clinical implications. Ann NY Acad Sci 2004;1024 (entire volume).

Kino T et al.: The GTP-binding (G) protein β interacts with the activated glucocorticoid receptor and suppresses its transcriptional activity in the nucleus. J Cell Biol 2005;20:885.

Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5367.

Mao J, Regelson W, Kalimi M: Molecular mechanism of RU 486 action: A review. Mol Cellular Biochem 1992;109:1.

Marik PE et al.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical illness: Recommendations of an international task force. Crit Care Med 2008;36:1937.

Meduri GU et al.: Steroid treatment in ARDS: A critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. Intens Care Med 2008;34:61.

Meduri GU et al.: Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. Chest 2009;136:1631.

Merke DP et al.: Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320.

Nader N, Chrousos GP, Kino T: Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends Endocrinol Metab 2010;21:277.

Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP: Assessment of metabolic profile in a clinical setting. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:589.

Tsigos C, Chrousos GP: Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. Annu Rev Med 1996;47:443.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve receber uma reposição de hidrocortisona oral, 10 mg/m^2/dia, e fludrocortisona, 75 mcg/dia. Ele deve usar uma pulseira MedicAlert e receber instruções para cobertura de situações de estresse menor e maior com glicocorticoides, 2 e 10 vezes a dose de reposição de hidrocortisona, durante 24 e 48 horas, respectivamente.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

40

Hormônios e inibidores gonadais

George P. Chrousos, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 25 anos de idade com menarca aos 13 anos e períodos menstruais regulares até um ano atrás queixa-se de ondas de calor, ressecamento da pele e da vagina, fraqueza, sono insuficiente e períodos menstruais escassos e infrequentes de um ano de duração. Ela marca uma consulta com o ginecologista, que solicita a determinação dos níveis plasmáticos de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante, ambos os quais demonstram moderada elevação. O diagnóstico estabelecido é de insuficiência ovariana prematura, e recomenda-se a terapia de reposição com estrogênio e progesterona. A absorciometria de dupla energia (DEXA) revela um escore t de densidade óssea de < 2,5 DP, isto é, osteoporose franca. Como se deve proceder à reposição dos hormônios ovarianos deficientes? Que outras medidas ela deve tomar contra a osteoporose enquanto está sendo tratada?

■ O OVÁRIO (ESTROGÊNIOS, PROGESTINAS, OUTROS HORMÔNIOS OVARIANOS, ANTICONCEPCIONAIS ORAIS, INIBIDORES E ANTAGONISTAS E AGENTES INDUTORES DA OVULAÇÃO)

O ovário desempenha funções gametogênicas importantes, que estão integradas com a sua atividade hormonal. Na mulher, a gônada permanece relativamente em repouso durante a infância, o período de rápido crescimento e maturação. Na puberdade, o ovário inicia um período de função cíclica de 30 a 40 anos de duração, denominado **ciclo menstrual**, em virtude dos episódios regulares de sangramento que constituem a sua manifestação mais óbvia. Posteriormente, o ovário deixa de responder às gonadotropinas secretadas pela adenoipófise, e a cessação do sangramento cíclico que ocorre é denominada **menopausa**.

Acredita-se que o mecanismo responsável pelo início da função ovariana por ocasião da puberdade seja de origem neural, visto que a gônada imatura pode ser estimulada pelas gonadotropinas já presentes na hipófise, e que esta é sensível ao hormônio hipotalâmico exógeno de liberação das gonadotropinas. A maturação dos centros no cérebro pode remover um efeito inibitório relacionado com a infância sobre os neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, conferindo-lhes a capacidade de produzir o **hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)** em pulsos com amplitude apropriada, o que estimula a liberação do **hormônio folículo-estimulante (FSH)** e do **hormônio luteinizante (LH)** (ver Capítulo 37). A princípio, ocorre liberação de pequenas quantidades desses dois hormônios durante a noite, e as quantidades limitadas de estrogênio ovariano, secretadas em resposta, induzem o desenvolvimento das mamas. Subsequentemente, o FSH e o LH são secretados durante todo o período de 24 horas, ocasionando secreção de maiores quantidades de estrogênio e resultando em aumento adicional das mamas, alterações na distribuição da gordura e estirão do crescimento, que culmina com o fechamento das epífises dos ossos longos. A mudança da função ovariana que ocorre na puberdade é denominada **gonadarca**.

Aproximadamente um ano depois da gonadarca, ocorre produção de estrogênio em quantidade suficiente para induzir alterações endometriais e sangramento periódico. Depois dos primeiros ciclos irregulares, que podem ser anovulatórios, verifica-se o estabelecimento da função cíclica normal.

No início de cada ciclo, um número variável de folículos (folículos vesiculares), contendo, cada um deles, um óvulo, começa a aumentar de tamanho em resposta ao FSH. Depois de 5 ou 6 dias, um folículo, denominado dominante, começa a desenvolver-se com mais rapidez. As células da teca externa e da granulosa interna desse folículo multiplicam-se e, sob a influência do LH, sintetizam e liberam estrogênios em taxa crescente. Os estrogênios parecem inibir a liberação de FSH e podem levar à regressão dos folículos menores e menos maduros. O folículo ovariano dominante e maduro consiste em um óvulo

ACRÔNIMOS

CBG	Globulina de ligação dos corticosteroides (transcortina)
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de desidroepiandrosterona
ERE	Elemento de resposta aos estrogênios
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	Hormônio de liberação das gonadotropinas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HRT	Terapia de reposição hormonal (também denominada TH)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
PRE	Elemento de resposta à progesterona
SERM	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
SHBG	Globulina de ligação dos hormônios sexuais
TBG	Globulina de ligação da tiroxina

circundado por um antro repleto de líquido, revestido por células da granulosa e da teca. A secreção de estrogênio alcança um pico imediatamente antes da metade do ciclo, e as células da granulosa começam a secretar progesterona. Essas alterações estimulam o breve surto de liberação de LH e de FSH que precede e causa a ovulação. Quando o folículo sofre ruptura, o óvulo é liberado na cavidade abdominal, próximo ao óstio da tuba uterina.

Após a ocorrência dos eventos anteriormente descritos, a cavidade do folículo roto é preenchida com sangue (corpo hemorrágico), e as células da teca e da granulosa luteinizadas proliferam e substituem o sangue, formando o corpo lúteo. As células dessa estrutura produzem estrogênios e progesterona durante a parte restante do ciclo ou por mais tempo caso ocorra gravidez.

Se não ocorrer gravidez, o corpo lúteo começa a degenerar, e a produção de hormônio cessa, transformando-se finalmente em corpo albicans. O endométrio, que proliferou durante a fase folicular e desenvolveu a sua função glandular durante a fase lútea, é eliminado no processo de menstruação. Esses eventos estão resumidos na Figura 40-1.

O ovário normalmente interrompe a sua função gametogênica e endócrina com o passar do tempo. Essa alteração é acompanhada de cessação do sangramento uterino (menopausa), que ocorre em uma idade média de 52 anos nos EUA. Apesar de a secreção de estrogênio pelo ovário cessar, verifica-se a persistência de níveis significativos desse hormônio em muitas mulheres, devido à conversão dos esteroides suprarrenais e ovarianos, como a androstenediona, em estrona e estradiol no tecido adiposo e, possivelmente, em outros tecidos não endócrinos.

Distúrbios da função ovariana

Os distúrbios da função cíclica são comuns, mesmo durante os anos de maior potencial de reprodução. Uma minoria desses distúrbios decorre de processos inflamatórios ou neoplásicos que influenciam as funções do útero, dos ovários ou da hipófise. Muitos dos distúrbios menores que resultam em períodos de amenorreia ou em ciclos anovulatórios são autolimitados.

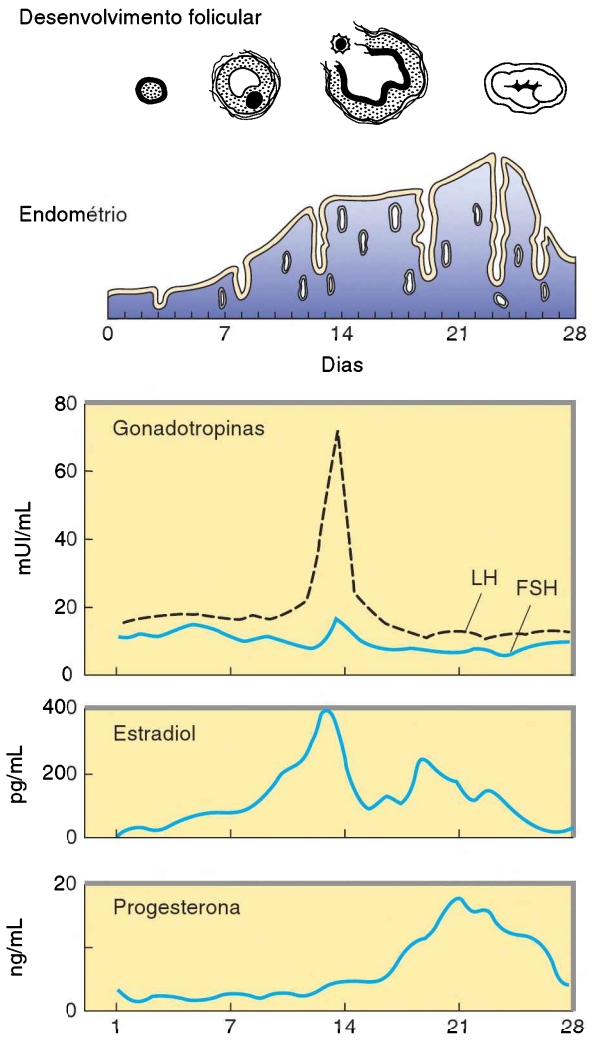


FIGURA 40-1 Ciclo menstrual, mostrando os níveis plasmáticos de hormônios hipofisários e ovarianos, bem como as alterações histológicas.

Com frequência, estão associados a estresse emocional ou físico e refletem alterações temporárias nos centros cerebrais de estresse que controlam a secreção de GnRH. Os ciclos anovulatórios também estão associados a transtornos da alimentação (bulimia, anorexia nervosa) e a exercícios físicos intensos, como corrida de longa distância e natação. Entre as causas orgânicas mais comuns dos distúrbios ovulatórios persistentes, destacam-se os prolactinomas hipofisários e as síndromes e tumores caracterizados pela produção ovariana ou suprarrenal excessiva de androgênios. A função ovariana normal pode ser modificada por androgênios produzidos pelo córtex da suprarrenal ou por tumores que se originam nesse local. O ovário também dá origem a neoplasias produtoras de androgênios, como os arrenoblastomas, bem como a tumores de células da granulosa produtores de estrogênio.

ESTROGÊNIOS

A atividade estrogênica é compartilhada por um grande número de substâncias químicas. Além de variedade de estrogênios esteroides derivados de fontes animais, foram sintetizados vários

estrogênios não esteroides. Muitos fenóis são estrogênicos, e foi identificada uma atividade estrogênica em diversas formas de vida, como aquelas encontradas nos sedimentos dos oceanos. São encontrados compostos estrogênio-miméticos (flavonoides) em muitas plantas, como no palmito, na soja e em outros alimentos. Os estudos realizados mostraram que uma dieta rica nesses produtos vegetais pode produzir efeitos estrogênicos discretos. Além disso, alguns compostos usados na fabricação de plásticos (bifenóis, alquilfenóis, ftalato fenóis) demonstraram ser estrogênicos. Foi sugerido que esses agentes estão associados a um aumento da incidência de câncer de mama tanto em mulheres quanto em homens nos países industrializados.

Estrogênios naturais

Os principais estrogênios produzidos pela mulher são o **estradiol** (estradiol-17β, E_2), a **estrona** (E_1) e o **estriol** (E_3) (Figura 40-2). O estradiol constitui o principal produto secretor do ovário. Embora uma certa quantidade de estrona seja produzida pelo ovário, a maior parte da estrona e do estradiol é sintetizada no fígado, a partir do estradiol, ou nos tecidos periféricos, a partir da androstenediona e outros androgênios (ver Figura 39-1). Conforme assinalado anteriormente, durante a primeira parte do ciclo menstrual, ocorre produção de estrogênios no folículo ovariano pelas células da teca e da granulosa. Após a ovulação, os estrogênios, bem como a progesterona, são sintetizados pelas células da granulosa e da teca luteinizadas do corpo lúteo, e as vias de biossíntese são um pouco diferentes.

Durante a gravidez, ocorre síntese de grande quantidade de estrogênio pela unidade fetoplacentária, que consiste na zona suprarrenal do feto, a qual secreta o precursor androgênico, e na placenta, que o aromatiza em estrogênio. O estriol sintetizado pela unidade fetoplacentária é liberado na circulação materna e excretado na urina. Ensaios repetidos de excreção urinária materna de estriol têm sido utilizados na avaliação do bem-estar do feto.

Uma das fontes naturais mais abundantes de substâncias estrogênicas é o garanhão (cavalo reprodutor), que libera maiores quantidades desses hormônios do que a égua prenhe ou a mulher grávida. Os estrogênios equinos — a equilenina e a equilina — e seus congêneres são insaturados no anel B, bem como no anel A, e excretados em grandes quantidades na urina, a partir da qual podem ser recuperados e usados para fins medicinais.

Nas mulheres normais, o estradiol é produzido em uma taxa que varia durante o ciclo menstrual, resultando em níveis plasmáticos baixos, de apenas 50 pg/mL na fase folicular inicial até níveis de 350 a 850 pg/mL por ocasião do pico pré-ovulatório (Figura 40-1).

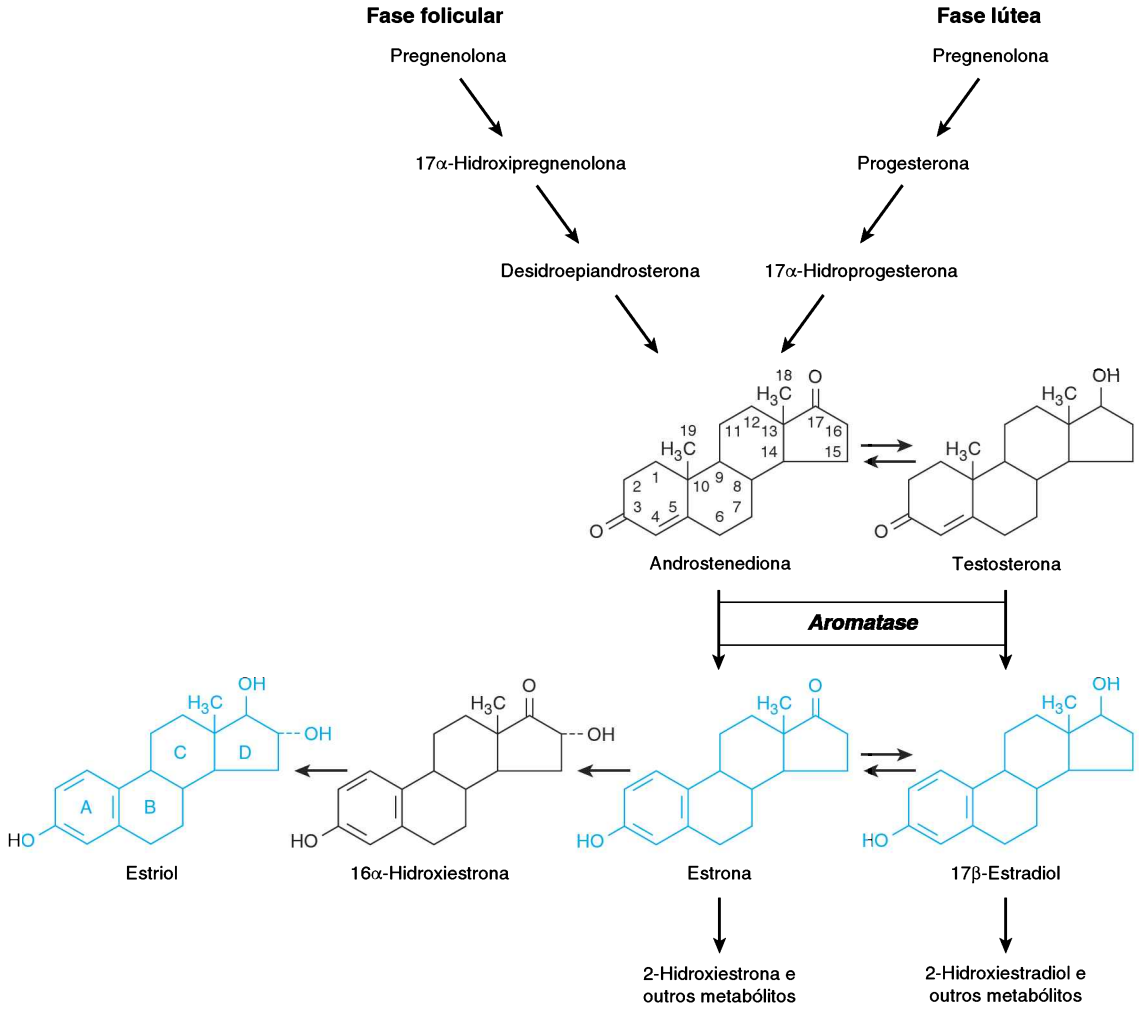


FIGURA 40-2 Biossíntese e metabolismo dos estrogênios e da testosterona.

Estrogênios sintéticos

Foram efetuadas diversas alterações químicas nos estrogênios naturais. O efeito mais importante dessas alterações consiste em aumentar a sua eficiência oral. A Figura 40-3 apresenta algumas estruturas. A Tabela 40-1 fornece uma lista dos estrogênios de uso terapêutico.

Além dos estrogênios esteroides, diversos compostos não esteroides com atividade estrogênica foram sintetizados e são utilizados clinicamente. Esses compostos incluem dienestrol, dietilestilbestrol, benzestrol, hexestrol, metestrol, metalenestrila e clorotrianiseno (Figura 40-3).

Farmacocinética

Quando liberado na circulação, o estradiol liga-se fortemente a uma α_2-globulina (globulina de ligação dos hormônios sexuais [SHBG]) e, com menor afinidade, à albumina. O estrogênio ligado é relativamente indisponível para difusão no interior das células, de modo que a fração livre é que constitui a forma fisiologicamente ativa. O estradiol é convertido pelo fígado e por outros tecidos em estrona e estriol (Figura 40-2) e em seus derivados 2-hidroxilados e metabólitos conjugados (que são muito insolúveis em lipídeos para atravessar facilmente a membrana celular) e excretados na bile. A estrona e o estriol exibem baixa afinidade com o receptor de estrogênio. Todavia, os conjugados podem ser hidroxilados no intestino a compostos ativos e reabsorvíveis. Os estrogênios também são excretados em pequenas quantidades no leite materno de mães durante a lactação.

Como os estrogênios e seus metabólitos ativos são excretados em quantidades significativas na bile e reabsorvidos a partir do intestino, a circulação êntero-hepática resultante assegura que os estrogênios administrados por via oral tenham uma elevada relação entre efeitos hepáticos e periféricos. Conforme assinalado adiante, acredita-se que os efeitos hepáticos sejam responsáveis por algumas ações indesejáveis desses hormônios, como síntese aumentada de fatores da coagulação e do substrato da renina plasmática. Os efeitos hepáticos dos estrogênios podem ser minimizados pelas vias que evitam a exposição hepática de primeira passagem — isto é, vaginal e transdérmica — ou por injeção.

Efeitos fisiológicos

A. Mecanismo

Os estrogênios plasmáticos no sangue e no líquido intersticial ligam-se à SHBG, a partir da qual se dissociam para penetrar na célula e ligar-se a seu receptor. Dois genes codificam duas isoformas dos receptores de estrogênio, α e β, que são membros da superfamília de receptores de esteroides, esteróis, ácido retinoico e hormônios tireoidianos. Os receptores de estrogênios são encontrados predominantemente no núcleo, ligados a proteínas de choque térmico, que os estabilizam (ver Figura 39-4).

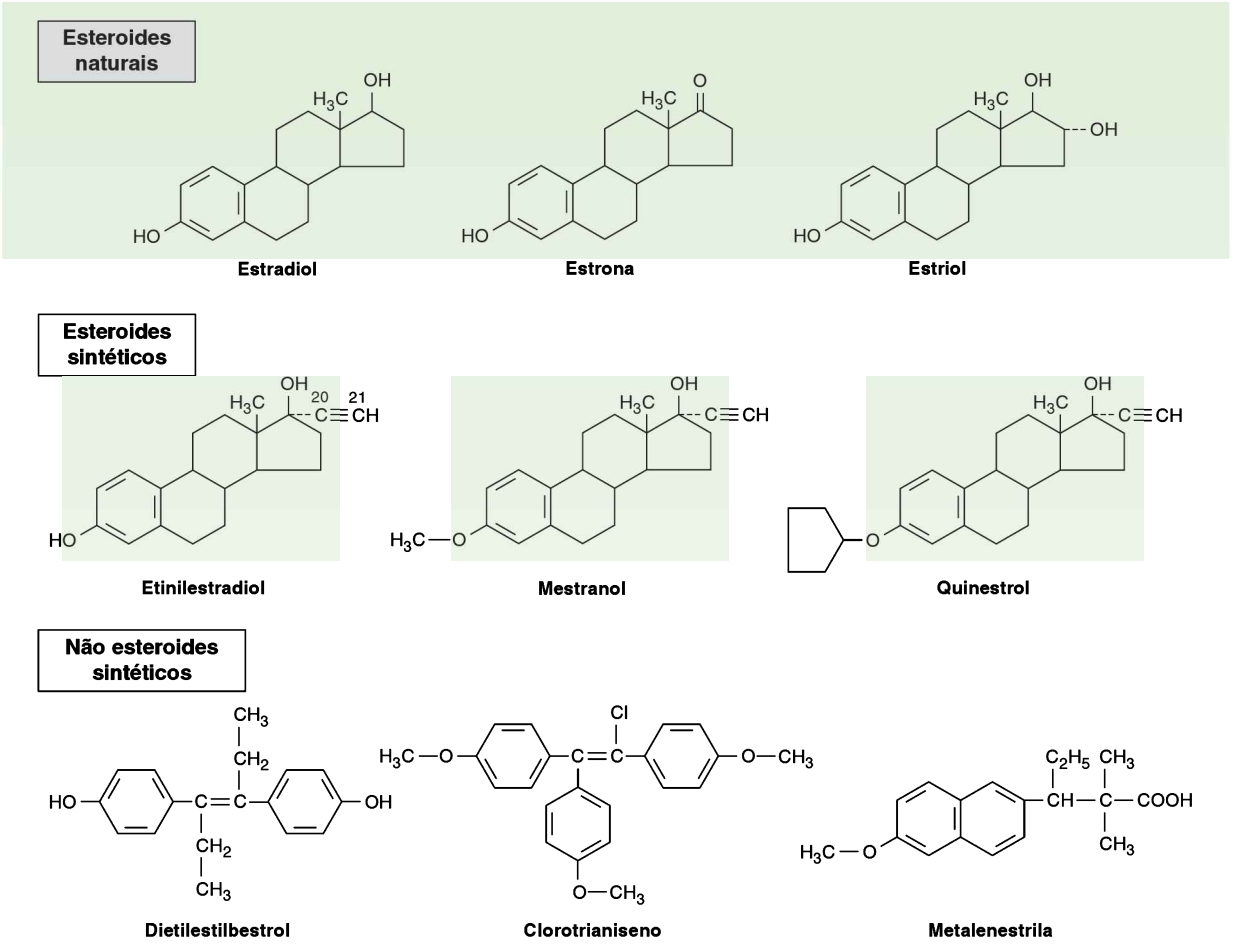


FIGURA 40-3 Compostos com atividade estrogênica.

TABELA 40-1 Estrogênios comumente usados

Preparação	Dose de reposição média
Etinilestradiol	0,005-0,02 mg/dia
Estradiol micronizado	1-2 mg/dia
Cipionato de estradiol	2-5 mg a cada 3-4 semanas
Valerato de estradiol	2-20 mg em semanas alternadas
Estropipato	1,25-2,5 mg/dia
Substâncias estrogênicas conjugadas, esterificadas ou mistas	
Orais	0,3-1,25 mg/dia
Injetáveis	0,2-2 mg/dia
Transdérmicas	Disco
Quinestrol	0,1-0,2 mg/semana
Clorotrianiseno	12-25 mg/dia
Metalenestrila	3-9 mg/dia

A ligação do hormônio a seu receptor modifica a sua conformação e o libera das proteínas estabilizadoras (predominantemente Hsp90). O complexo receptor-hormônio forma homodímeros, que se ligam a uma sequência específica de nucleotídeos, denominados **elementos de resposta dos estrogênios** (**ERE**), nos promotores de vários genes, regulando a sua transcrição. O ERE é constituído de dois meios-sítios dispostos como um palíndromo, separados por um pequeno grupo de nucleotídeos, denominado o espaçador. A interação de um dímero do receptor com o ERE também envolve várias proteínas nucleares, os correguladores, bem como componentes do processo de transcrição. O receptor também pode ligar-se a outros fatores de transcrição para influenciar os efeitos desses fatores sobre os genes responsivos.

As concentrações relativas e os tipos de receptores, correguladores dos receptores e fatores de transcrição conferem a especificidade celular das ações do hormônio. Os efeitos genômicos dos estrogênios são produzidos sobretudo por proteínas sintetizadas por meio da tradução do RNA transcrito a partir de um gene responsivo. Alguns dos efeitos dos estrogênios são indiretos e mediados pelas ações autócrinas e parácrinas de autacoides, como fatores de crescimento, lipídeos, glicolipídeos e citosinas, produzidos pelas células-alvo em resposta ao estrogênio.

Os efeitos rápidos induzidos pelos estrogênios, como captação de Ca^{2+} pelas células da granulosa e aumento do fluxo sanguíneo uterino, não exigem ativação gênica. Parecem ser mediados por efeitos não genômicos do complexo clássico de receptor de estrogênio-estrogênio, influenciando diversas vias de sinalização intracelulares.

Recentemente, foi constatado que os receptores de esteroides, à exceção dos receptores de mineralocorticoides, apresentam motivos de palmitoilação, que possibilitam a adição enzimática de palmitato e localização aumentada dos receptores na vizinhança das membranas plasmáticas. Esses receptores estão disponíveis para interações diretas com várias proteínas associadas à membrana ou citoplasmáticas e exercem efeitos sobre elas, sem a necessidade de entrada no núcleo e indução de ações transcricionais.

B. Amadurecimento da mulher

Os estrogênios são necessários à maturação sexual e ao crescimento normais da mulher. Estimulam o desenvolvimento da vagina, do útero e das tubas uterinas, bem como das características sexuais secundárias. Estimulam também o desenvolvimento do estroma e o crescimento dos ductos das mamas e são responsáveis pela fase de crescimento acelerado e pelo fechamento das epífises dos ossos longos que ocorrem na puberdade. Contribuem para o crescimento dos pelos axilares e púbicos e alteram a distribuição da gordura corporal, produzindo os contornos típicos do corpo feminino. Os estrogênios em quantidades maiores também estimulam o desenvolvimento da pigmentação da pele, mais proeminente na região dos mamilos e aréolas, bem como na região genital.

C. Efeitos endometriais

Além de seus efeitos sobre o crescimento do músculo uterino, os estrogênios desempenham um importante papel no desenvolvimento do revestimento endometrial. Quando a produção de estrogênio está adequadamente coordenada com a produção de progesterona durante o ciclo menstrual normal da mulher, ocorrem sangramento e eliminação do revestimento endometrial de modo periódico e regular. A exposição contínua a estrogênios durante períodos prolongados de tempo leva à hiperplasia do endométrio, habitualmente associada a padrões anormais de sangramento.

D. Efeitos metabólicos e cardiovasculares

Os estrogênios exercem vários efeitos metabólicos e cardiovasculares importantes. Parecem responsáveis, em parte, pela manutenção da estrutura e função normais da pele e dos vasos sanguíneos nas mulheres. Os estrogênios também diminuem a taxa de reabsorção óssea ao promoverem a apoptose dos osteoclastos e antagonizarem os efeitos osteoclastogênicos e pró-osteoclásticos do paratormônio e da interleucina-6. Os estrogênios também estimulam a produção de leptina pelo tecido adiposo e são responsáveis, em parte, pelos níveis mais elevados desse hormônio nas mulheres em comparação com os homens.

Além de estimular a síntese das enzimas e dos fatores de crescimento, que resultam em crescimento e diferenciação do útero e das mamas, os estrogênios alteram a produção e a atividade de muitas outras proteínas no corpo. As alterações metabólicas que ocorrem no fígado são de particular importância, com consequente nível circulante mais elevado de proteínas, como a transcortina (globulina de ligação dos corticosteroides, CBG), a globulina de ligação da tiroxina (TBG), a SHBG, a transferrina, o substrato da renina e o fibrinogênio. Esse processo resulta em aumento dos níveis circulantes de tiroxina, estrogênio, testosterona, ferro, cobre e outras substâncias.

As alterações na composição dos lipídeos plasmáticos produzidas pelos estrogênios caracterizam-se por um aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL), ligeira redução das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis plasmáticos totais de colesterol. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos estão elevados. Os estrogênios diminuem a oxidação hepática dos lipídeos do tecido adiposo em cetonas e aumentam a síntese dos triglicerídeos.

E. Efeitos sobre a coagulação sanguínea

Os estrogênios aumentam a coagulabilidade do sangue. Foram relatadas inúmeras alterações nos fatores que influenciam a coagulação, inclusive aumento dos níveis circulantes dos fatores II, VII, IX e X, e diminuição da antitrombina III, devido, em parte, aos efeitos hepáticos já mencionados. Foram também

observados aumentos nos níveis de plasminogênio e redução da adesão plaquetária (ver "Contracepção hormonal", adiante).

F. Outros efeitos

Os estrogênios induzem a síntese dos receptores de progesterona. São responsáveis pelo comportamento dos animais no cio e podem influenciar o comportamento e a libido nos seres humanos. A administração de estrogênios estimula os componentes centrais do sistema de estresse, inclusive a produção do hormônio de liberação da corticotropina e a atividade do sistema simpático; também promove sensação de bem-estar nas mulheres que apresentam deficiência de estrogênio. Além disso, facilitam a perda de líquido intravascular para o espaço extracelular, produzindo edema. A consequente diminuição do volume plasmático provoca retenção compensatória de sódio e de água pelo rim. Os estrogênios também modulam o controle da função do músculo liso pelo sistema nervoso simpático.

Usos clínicos*

A. Hipogonadismo primário

Os estrogênios vêm sendo muito utilizados como terapia de reposição em pacientes com deficiência desses hormônios. A deficiência de estrogênio pode resultar de insuficiência primária no desenvolvimento dos ovários, menopausa prematura, castração ou menopausa.

O tratamento do hipogonadismo primário é habitualmente iniciado entre 11 e 13 anos de idade para estimular o desenvolvimento das características sexuais secundárias e a menstruação, estimular o crescimento ótimo, impedir a ocorrência de osteoporose e evitar as consequências psicológicas da puberdade tardia e da deficiência de estrogênio. O tratamento procura reproduzir a fisiologia da puberdade. É iniciado com pequenas doses de estrogênio (0,3 mg de estrogênios conjugados ou 5 a 10 mcg de etinilestradiol) nos dias 1 a 21 de cada mês, com aumento lento para doses de adulto, que em seguida são mantidas até a idade da menopausa (em torno de 51 anos). Adiciona-se uma progestina depois do primeiro episódio de sangramento uterino. Concluído o crescimento, a terapia crônica consiste principalmente na administração de doses de estrogênios e progestinas para adultos, conforme descrito adiante.

B. Terapia hormonal pós-menopausa

Além dos sinais e sintomas que acompanham estreitamente a interrupção da função ovariana normal — como omissão de períodos menstruais, sintomas vasomotores, transtornos do sono e atrofia genital —, são observadas alterações de maior duração, que influenciam tanto a saúde quanto o bem-estar das mulheres pós-menopáusicas. Essas alterações incluem aceleração da perda óssea, que, em mulheres suscetíveis, pode resultar em fraturas vertebrais, dos quadris e dos punhos, bem como alterações dos lipídeos, que podem contribuir para a aceleração da doença cardiovascular aterosclerótica observada em mulheres após a menopausa. Os efeitos dos estrogênios sobre o osso foram muito estudados, e os da suspensão hormonal já estão bem caracterizados. Todavia, o papel dos estrogênios e das progestinas na etiologia e na prevenção da doença cardiovascular, que é responsável por 350.000 mortes anualmente, bem como do câncer de mama, que responde por 35.000 mortes por ano, ainda não está bem elucidado.

Quando a função ovulatória normal cessa, e os níveis de estrogênio caem após a menopausa, a ooforectomia ou a insuficiência ovariana prematura, verifica-se uma elevação acelerada nas concentrações plasmáticas de colesterol e de LDL, enquanto os receptores de LDL diminuem. As HDL não são muito afetadas, e os níveis permanecem mais elevados do que nos homens. Os níveis de lipoproteínas de densidade muito baixa e de triglicerídeos também não são relativamente afetados. Como os distúrbios cardiovasculares são responsáveis pela maioria dos casos fatais nesse grupo etário, o risco desses distúrbios constitui o principal fator considerado no momento de decidir se a terapia de "reposição" hormonal (TRH, também denominada corretamente TH) está ou não indicada e influencia a seleção dos hormônios a serem administrados. A terapia de reposição com estrogênio tem um efeito benéfico sobre os lipídeos e sobre as lipoproteínas circulantes. Acreditava-se que esse efeito era acompanhado de uma redução do infarto do miocárdio em cerca de 50% e dos acidentes vasculares encefálicos fatais em até 40%. Entretanto, esses achados foram questionados com os resultados de um grande estudo do projeto Women's Health Initiative (WHI), mostrando não haver nenhum benefício cardiovascular decorrente da terapia de reposição com estrogênio mais progestina em mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa de idade mais avançada. Com efeito, parece haver um pequeno aumento nos problemas cardiovasculares, bem como no câncer de mama, em mulheres que receberam terapia de reposição. É interessante assinalar a observação de um pequeno efeito protetor contra o câncer de colo. Embora as diretrizes clínicas atuais não recomendem a terapia hormonal de rotina em mulheres na pós-menopausa, a validade do relatório WHI tem sido questionada. De qualquer modo, não há nenhum aumento no risco de câncer de mama se a terapia for iniciada imediatamente depois da menopausa ou nos primeiros 7 anos, enquanto o risco cardiovascular depende do grau de aterosclerose no início da terapia. A administração transdérmica ou vaginal de estrogênio pode estar associada a uma diminuição do risco cardiovascular, visto que transpõe a circulação hepática. As mulheres com menopausa prematura devem definitivamente receber terapia hormonal.

Em alguns estudos, foi constatado um efeito protetor da terapia de reposição com estrogênio contra a doença de Alzheimer. Todavia, vários outros estudos não confirmaram esses resultados.

As progestinas antagonizam, em grau variável, os efeitos dos estrogênios sobre as LDL e HDL. Entretanto, um estudo de grande porte mostrou que a adição de progestina à terapia de reposição com estrogênio não influencia o risco cardiovascular.

O tratamento ideal da paciente na pós-menopausa exige uma cuidadosa avaliação dos sintomas, além de considerar a sua idade e a presença (ou riscos) de doença cardiovascular, osteoporose, câncer de mama e câncer endometrial. Tendo em vista os efeitos dos hormônios gonadais sobre cada um desses distúrbios, as metas da terapia são então definidas, e os riscos do tratamento, avaliados e discutidos com a paciente.

Se a ocorrência de ondas de calor e transtornos do sono constituir a principal indicação para a terapia, recomenda-se a menor dose de estrogênio necessária à produção de alívio sintomático. O tratamento pode ser necessário apenas durante um período limitado de tempo, evitando o aumento do risco de câncer de mama. Em mulheres submetidas à histerectomia, os estrogênios como única medicação podem ser administrados 5 dias por semana ou de modo contínuo, visto que as progestinas não são necessárias à redução do risco de hiperplasia e câncer endometrial.

* O uso de estrogênios na contracepção é discutido adiante, neste capítulo.

As ondas de calor, a sudorese, a insônia e a vaginite atrófica são geralmente aliviadas pelos estrogênios; muitas pacientes passam a ter uma sensação aumentada de bem-estar, e a depressão climatérica e outros estados psicopatológicos diminuem.

O papel dos estrogênios na prevenção e no tratamento da osteoporose foi cuidadosamente estudado (ver Capítulo 42). A quantidade de osso presente é máxima no adulto jovem ativo na terceira década de vida começa a declinar mais rapidamente na meia-idade em ambos os sexos. O desenvolvimento de osteoporose também depende da quantidade de osso presente no início do processo, do aporte de vitamina D e de cálcio e do grau de atividade física. O risco de osteoporose é maior em fumantes magras, brancas e inativas, que apresentam baixa ingestão de cálcio e forte história familiar de osteoporose. A depressão também constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose nas mulheres.

Os estrogênios devem ser utilizados na menor dose capaz de produzir alívio dos sintomas. Nas mulheres submetidas à histerectomia, é mais conveniente prescrever estrogênio nos primeiros 21 a 25 dias de cada mês. As doses recomendadas são de 0,3 a 1,25 mg/dia de estrogênio conjugado ou 0,01 a 0,02 mg/dia de etinilestradiol. Foi constatada uma eficiência máxima das doses situadas no meio dessas faixas para impedir a diminuição da densidade óssea que ocorre na menopausa. Nessa perspectiva, é importante começar o tratamento o mais cedo possível após a menopausa, a fim de obter um efeito máximo. Nessas pacientes e em outras que não usam estrogênio, os suplementos de cálcio são úteis para elevar a ingestão diária total de cálcio para 1.500 mg.

As pacientes com baixo risco de desenvolvimento de osteoporose, que só manifestam vaginite atrófica leve, podem ser tratadas com preparações tópicas. A via de aplicação vaginal também é útil no tratamento dos sintomas do trato urinário nessas pacientes. Entretanto, é importante ter em mente que, apesar de os estrogênios administrados localmente escaparem do efeito de primeira passagem (com consequente redução de alguns efeitos hepáticos indesejáveis), eles sofrem absorção quase completa na circulação, de modo que essas preparações devem ser administradas de modo cíclico.

Conforme assinalado anteriormente, a administração de estrogênios está associada a um risco aumentado de carcinoma endometrial. A administração de um agente progestacional com o estrogênio impede o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e diminui bastante o risco desse câncer. Quando o estrogênio é administrado nos primeiros 25 dias de cada mês, e acrescenta-se a progestina medroxiprogesterona (10 mg/dia) nos últimos 10 a 14 dias, o risco é reduzido apenas à metade daquele observado em mulheres que não recebem terapia de reposição hormonal. Com esse esquema, algumas mulheres voltam a apresentar sintomas durante o período em que o estrogênio não é administrado. Nessas pacientes, o estrogênio pode ser administrado de modo contínuo. Se a progestina produzir sedação ou outros efeitos indesejáveis, a dose pode ser reduzida para 2,5 a 5 mg nos últimos dias de cada ciclo, com ligeiro aumento no risco de hiperplasia endometrial. Em geral, esses esquemas são acompanhados de sangramento no final de cada ciclo. Algumas mulheres apresentam enxaqueca nos últimos dias do ciclo. O uso de um esquema com estrogênio contínuo com frquência evita a ocorrência de enxaqueca. As mulheres que relutam em aceitar o sangramento cíclico associado à terapia sequencial também podem considerar a terapia contínua. A terapia diária com 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados e 2,5 a 5 mg de medroxiprogesterona elimina o sangramento cíclico, controla os sintomas vasomotores, impede a atrofia genital, mantém a densidade óssea e exibem um perfil lipídico favorável, com pequena diminuição nas concentrações de LDL e aumento das HDL. Essas mulheres apresentam atrofia endometrial na biopsia. Em cerca da metade dessas pacientes, verifica-se a ocorrência de sangramento inesperado nos primeiros meses de terapia. Ocorre amenorreia em 70 a 80% das mulheres após os primeiros 4 meses, e observa-se a sua persistência na maioria dos casos. A principal desvantagem da terapia contínua consiste na necessidade de biopsia uterina se ocorrer sangramento depois dos primeiros meses.

Conforme assinalado anteriormente, os estrogênios também podem ser administrados por via vaginal ou transdérmica. Quando administrados por tais vias, não ocorre a sua passagem pelo fígado na primeira circulação, de modo que a relação entre efeitos hepáticos e periféricos é reduzida.

Em pacientes para as quais a terapia de reposição com estrogênio está contraindicada, como as que apresentam tumores sensíveis ao estrogênio, pode-se obter alívio dos sintomas vasomotores com o uso de clonidina.

C. Outros usos

Os estrogênios associados a progestinas podem ser utilizados para suprimir a ovulação em pacientes com dismenorreia refratária, ou a função ovariana no tratamento do hirsutismo e da amenorreia em decorrência da secreção excessiva de androgênios pelo ovário. Nessas circunstâncias, pode haver necessidade de maior supressão e pode ser necessária a administração de contraceptivos orais com 50 mcg de estrogênio ou uma combinação de pílula com baixo conteúdo de estrogênio com supressão do GnRH.

Efeitos colaterais

Foram relatados efeitos colaterais de gravidade variável com o uso terapêutico dos estrogênios. Muitos outros efeitos relatados em associação ao uso de contraceptivos hormonais podem estar relacionados com o conteúdo de estrogênio. Esses efeitos são discutidos adiante.

A. Sangramento uterino

A terapia com estrogênio constitui uma importante causa de sangramento uterino pós-menopausa. Infelizmente, o sangramento vaginal nesse período da vida também pode decorrer de carcinoma do endométrio. Para evitar qualquer confusão, as pacientes devem ser tratadas com a menor quantidade possível de estrogênio, que deve ser administrado ciclicamente, de modo que o sangramento, caso ocorra, tenda a aparecer durante o período de interrupção do fármaco. Conforme já mencionado, pode-se evitar o desenvolvimento de hiperplasia endometrial pela administração de um agente progestacional com o estrogênio em cada ciclo.

B. Câncer

A relação entre a terapia com estrogênio e o câncer continua sendo objeto de intensa investigação. Embora não se tenha demonstrado nenhum efeito adverso da estrogenioterapia a curto prazo sobre a incidência do câncer de mama, pode ocorrer um pequeno aumento na incidência desse tumor com a terapia prolongada. Apesar de o fator de risco ser pequeno (1,25), o impacto pode ser significativo, uma vez que esse tumor acomete 10% das mulheres, e a adição de progesterona não confere

nenhum efeito protetor. Os estudos realizados indicam que, após excisão unilateral do câncer de mama, as mulheres tratadas com tamoxifeno (um agonista parcial dos estrogênios, ver adiante) apresentam redução de 35% no câncer de mama contralateral, em comparação com os controles. Esses estudos também demonstraram que o tamoxifeno é bem tolerado pela maioria das pacientes, produz alterações semelhantes às do estrogênio nos níveis plasmáticos de lipídeos e estabiliza a perda de mineral ósseo. Existem estudos em andamento sobre a possível eficácia do tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa que correm alto risco de câncer de mama. Um estudo recente mostra que a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa com estrogênios e progestinas esteve associada a maior proliferação e densidade das células epiteliais da mama do que os estrogênios como única medicação ou nenhuma terapia de reposição. Além disso, com o uso de estrogênios e progestinas, a proliferação da mama limitou-se à unidade ducto-lobular terminal, que constitui o principal local de desenvolvimento de câncer de mama. Por conseguinte, são necessários estudos adicionais para avaliar, de modo conclusivo, a possível associação entre progestinas e risco de câncer de mama.

Muitos estudos mostram um risco aumentado de carcinoma endometrial em pacientes tratadas apenas com estrogênios. O risco parece variar de acordo com a dose e duração do tratamento: é 15 vezes maior em pacientes em uso de altas doses de estrogênio durante 5 anos ou mais, em contraste com um risco duas a quatro vezes maior em pacientes que usam doses menores durante curtos períodos de tempo. Todavia, conforme assinalado anteriormente, o uso concomitante de uma progestina evita esse risco aumentado e pode, de fato, reduzir a incidência de câncer do endométrio a um nível abaixo daquele observado na população geral.

Existem diversos relatos de adenocarcinoma da vagina em mulheres jovens, cujas mães foram tratadas com grandes doses de dietilestilbestrol no início da gravidez. Esses cânceres são mais comuns em mulheres jovens (entre 14 e 44 anos). A incidência é inferior a 1 a cada 1.000 mulheres expostas — ou seja, demasiado baixa para se estabelecer com certeza uma relação de causa e efeito. Todavia, os riscos de infertilidade, gravidez ectópica e parto prematuro também estão aumentados. Na atualidade, sabe-se que não existe nenhuma indicação para o uso do dietilestilbestrol durante a gravidez, devendo a sua prescrição ser evitada. Não se sabe se outros estrogênios possuem efeito semelhante, ou se os fenômenos observados são peculiares ao dietilestilbestrol. Esse agente só deve ser utilizado no tratamento do câncer (p. ex., de próstata) ou como contraceptivo "do dia seguinte" (ver adiante).

C. Outros efeitos

É comum a ocorrência de náuseas e hipersensibilidade das mamas, as quais podem ser minimizadas com o uso da menor dose efetiva de estrogênio. Ocorre também hiperpigmentação. A estrogenioterapia está associada a um aumento na frequência de enxaqueca, bem como de colestase, doença da vesícula biliar e hipertensão.

Contraindicações

Os estrogênios não devem ser administrados a pacientes com neoplasias dependentes de estrogênio, como carcinoma do endométrio, ou a pacientes com carcinoma de mama ou com alto risco de desenvolvê-lo. Seu uso deve ser evitado em pacientes com sangramento genital não diagnosticado, doença hepática ou história de distúrbio tromboembólico. Além disso, o uso de esteroides deve ser evitado pelas fumantes inveteradas.

Preparações e dosagens

As doses das preparações naturais e sintéticas de uso comum estão listadas na Tabela 40-1. Embora todos os estrogênios produzam quase os mesmos efeitos hormonais, suas potências variam entre os fármacos e dependem da via de administração. Conforme mencionado, o estradiol é o estrogênio endógeno mais ativo, que exibe maior afinidade com o receptor de estrogênio. Todavia, seus metabólitos estrona e estriol apresentam efeitos uterinos fracos.

Na presença de determinado nível de supressão das gonadotropinas, as preparações orais de estrogênio exercem mais efeito sobre os níveis circulantes de CBG, de SHBG e de numerosas outras proteínas hepáticas, inclusive angiotensinogênio, do que as preparações transdérmicas. A via de administração oral possibilita a obtenção de maiores concentrações do hormônio no fígado, aumentando, assim, a síntese dessas proteínas. Foram desenvolvidas preparações transdérmicas para evitar esse efeito. Quando administrado por via transdérmica, o estradiol, na dose de 50 a 100 mcg, apresenta efeitos semelhantes aos de uma dose de 0,625 a 1,25 mg de estrogênios conjugados orais sobre as concentrações de gonadotropinas, do endométrio e do epitélio vaginal. Além disso, as preparações de estrogênio por via transdérmica não aumentam significativamente as concentrações do substrato de renina, CGB e TBG e tampouco produzem as alterações características nos lipídeos séricos. As preparações orais combinadas com 0,625 mg de estrogênios conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona estão disponíveis para terapia de reposição na menopausa. Dispõe-se de comprimidos com 0,625 mg de estrogênios conjugados e 5 mg de acetato de medroxiprogesterona para uso em combinação com estrogênios conjugados de modo sequencial. Os estrogênios isoladamente são administrados nos dias 1 a 14, e a combinação, nos dias 15 a 28.

PROGESTINAS

Progestinas naturais: progesterona

A progesterona é a progestina mais importantes nos seres humanos. Além de exercer efeitos hormonais importantes, a progesterona atua como precursor dos estrogênios, androgênios e esteroides adrenocorticais. É sintetizada nos ovários, nos testículos e no córtex da suprarrenal, a partir do colesterol circulante. Durante a gravidez, a placenta também sintetiza e libera grandes quantidades de progesterona.

No ovário, a progesterona é produzida principalmente pelo corpo lúteo. Os homens normais parecem secretar 1 a 5 mg de progesterona por dia, resultando em níveis plasmáticos de cerca de 0,03 mcg/dL. O nível é apenas pouco maior na mulher durante a fase folicular do ciclo, quando são secretados apenas alguns miligramas de progesterona por dia. Durante a fase lútea, os níveis plasmáticos variam de 0,5 a mais de 2 mcg/dL (Fig. 40-1). Os níveis plasmáticos de progesterona aumentam ainda mais e alcançam o seu valor máximo no terceiro trimestre de gravidez.

Progestinas sintéticas

Foram sintetizados diversos compostos progestacionais. Alguns são ativos quando administrados por via oral. Não constituem um grupo uniforme de compostos, e todos diferem da progesterona em um ou mais aspectos. A Tabela 40-2 fornece uma lista de alguns desses compostos e seus efeitos. Em geral, os compostos de 21 carbonos (hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona,

TABELA 40-2 Propriedades de alguns agentes progestacionais

	Via	Duração de ação	Atividades[1]				
			Estrogênica	*Androgênica*	*Antiestrogênica*	*Antiandrogênica*	*Anabólica*
Progesterona e derivados							
Progesterona	IM	1 dia	–	–	+	–	–
Caproato de hidroxiprogesterona	IM	8-14 dias	la	la	–	–	–
Acetato de medroxiprogesterona	IM, VO	Comprimidos: 1-3 dias; injeção: 4 -12 semanas	–	+	+	–	–
Acetato de megestrol	VO	1-3 dias	–	+	–	+	–
Derivados da 17–etinil testosterona							
Dimetisterona	VO	1-3 dias	–	–	la	–	–
Derivados da 19–nortestosterona							
Desogestrel	VO	1-3 dias	–	–	–	–	–
Noretinodrel[2]	VO	1-3 dias	+	–	–	–	–
Linestrenol[3]	VO	1-3 dias	+	+	–	–	+
Noretindrona	VO	1-3 dias	la	+	+	–	+
Acetato de noretindrona[2]	VO	1-3 dias	la	+	+	–	+
Diacetato de etinodiol[2]	VO	1-3 dias	la	+	+	–	–
L-Norgestrel[2]	VO	1-3 dias	–	+	+	–	+

[1] **Interpretação:** + = ativo; – = inativo; la = ligeiramente ativo. Foi relatada a ocorrência de atividade em diversas espécies utilizando vários parâmetros de avaliação final; essas atividades podem não se aplicar aos seres humanos.

[2] Ver Tabela 40-3.

[3] Não disponível nos EUA.

megestrol e dimetisterona) estão mais estreitamente relacionados, tanto de ponto de vista farmacológico quanto químico, com a progesterona. Foi introduzido um novo grupo de progestinas sintéticas de terceira geração, principalmente como componentes de contraceptivos orais. Esses compostos esteroides "19-nor, 13-etila" incluem o desogestrel (Figura 40-4), o gestodeno e o norgestimato. Afirma-se que possuem menor atividade androgênica do que as progestinas sintéticas mais antigas.

Farmacocinética

A progesterona é rapidamente absorvida após administração por qualquer via. A meia-vida no plasma é de cerca de 5 minutos, e ocorre armazenamento temporário de pequenas quantidades na gordura corporal. A progesterona é quase totalmente metabolizada em uma passagem pelo fígado; por esse motivo, é muito ineficaz quando se administra a formulação habitual por via oral. Entretanto, foram desenvolvidas preparações de progesterona micronizada por via oral em altas doses, que proporcionam um efeito progestacional adequado.

No fígado, a progesterona é metabolizada a pregnanediol e conjugada com ácido glicurônico. É excretada na urina como glicuronídeo de pregnanediol. A quantidade de pregnanediol na urina tem sido utilizada como índice de secreção de progesterona. Essa medida tem sido de grande utilidade, a despeito do fato de que a proporção de progesterona secretada e convertida nesse composto varia de dia para dia e de indivíduo para indivíduo. Além da progesterona, verifica-se também a presença de 20α e 20β-hidroxiprogesterona (20α e 20β-hidroxi-4-pregnenano-3-ona). Esses compostos exibem cerca de 20% da atividade progestacional da progesterona nos seres humanos e em outras espécies. Pouco se sabe a respeito de seu papel fisiológico; todavia, a 20α-hidroxiprogesterona é produzida em grandes quantidades por algumas espécies e pode ter alguma importância biológica.

As vias habituais de administração e a duração de ação das progestinas sintéticas estão relacionadas na Tabela 40-2. A maioria desses agentes sofre extenso metabolismo a produtos inativos, excretados principalmente na urina.

Efeitos fisiológicos

A. Mecanismo

O mecanismo de ação da progesterona — descrito anteriormente de modo mais detalhado — assemelha-se ao de outros hormônios esteroides. As progestinas penetram na célula e ligam-se a receptores de progesterona que se encontram distribuídos entre o núcleo e o citoplasma. O complexo ligante-receptor liga-se a um elemento de resposta da progesterona (PRE), ativando a transcrição gênica. O elemento de resposta à progesterona parece semelhante ao elemento de resposta dos corticosteroides, e a especificidade da resposta depende do tipo de receptor presente na célula, bem como de outros correguladores de receptores e fatores de transcrição específicos da célula. O complexo progesterona-receptor forma um dímero antes de sua ligação ao DNA. À semelhança do receptor de estrogênio, pode formar heterodímeros, bem como homodímeros entre duas isoformas, A e B. Essas isoformas são produzidas por junção alternativa do mesmo gene.

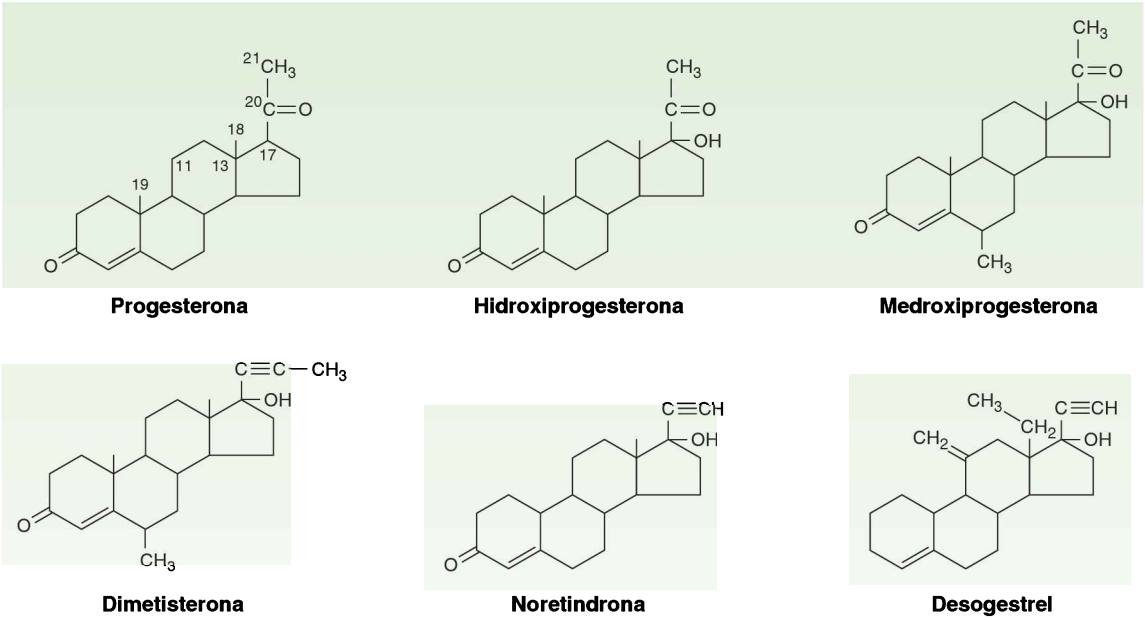


FIGURA 40-4 Progesterona e alguns agentes progestacionais em uso clínico.

B. Efeitos da progesterona

A progesterona exerce pouco efeito sobre o metabolismo das proteínas. O hormônio estimula a atividade da lipoproteína lipase e parece favorecer a deposição de gordura. Os efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos são mais pronunciados. A progesterona aumenta os níveis basais de insulina e a resposta desta à glicose. Em geral, não há nenhuma alteração manifesta na tolerância aos carboidratos. No fígado, a progesterona promove o armazenamento de glicogênio, possivelmente ao facilitar o efeito da insulina. A progesterona também promove a cetogênese.

A progesterona pode competir com a aldosterona pelo receptor de mineralocorticoides do túbulo renal, causando uma diminuição na reabsorção de Na^+. Esse processo leva à secreção aumentada de aldosterona pelo córtex da suprarrenal (p. ex., durante a gravidez). A progesterona aumenta a temperatura corporal nos seres humanos. O mecanismo desse efeito não é conhecido; entretanto, foi sugerida uma alteração dos centros termorreguladores no hipotálamo. A progesterona também altera a função dos centros respiratórios. A resposta ventilatória ao CO_2 é aumentada pela progesterona, porém as progestinas sintéticas com um grupo etinil não exercem efeitos respiratórios. Esse efeito leva à diminuição mensurável da Pco_2 arterial e alveolar durante a gravidez, bem como na fase lútea do ciclo menstrual. A progesterona e os esteroides relacionados também exercem efeitos depressores e hipnóticos sobre o cérebro.

A progesterona é responsável pelo desenvolvimento alvéolo-lobular do aparelho secretor da mama. Participa também no surto pré-ovulatório do LH e induz a maturação e as alterações secretoras do endométrio que são observadas após a ovulação (Figura 40-1).

A progesterona diminui os níveis plasmáticos de muitos aminoácidos e resulta em aumento da excreção urinária de nitrogênio. Em animais de laboratório, o hormônio induz alterações na estrutura e na função do retículo endoplasmático liso.

Outros efeitos da progesterona e seus análogos são descritos adiante, na seção "Contracepção hormonal".

C. Progestinas sintéticas

Os análogos da progesterona de 21 carbonos antagonizam a retenção de sódio induzida pela aldosterona (ver anteriormente). Os demais compostos (agentes de terceira geração de "19-nortestosterona") produzem uma alteração decidual no estroma endometrial, não sustentam a gravidez em animais de laboratório, são inibidores mais efetivos das gonadotropinas e podem exibir atividade estrogênica e androgênica ou anabólica mínima (Tabela 40-2; Figura 40-4). Algumas vezes, são designados como "androgênios impedidos". As progestinas sem atividade androgênica incluem o desogestrel, o norgestimato e o gestodeno. Os primeiros dois compostos estão disponíveis nos EUA em associação com o etinilestradiol para contracepção oral (Tabela 40-3). Os contraceptivos orais que contêm as progestinas acetato de ciproterona (que também é um antiandrogênio) em associação com etinilestradiol estão em fase de pesquisa nos EUA.

Usos clínicos

A. Aplicações terapêuticas

Os hormônios gestacionais são usados sobretudo na terapia de reposição hormonal (ver anteriormente) e na contracepção hormonal (ver adiante). Além disso, mostram-se úteis na produção de supressão ovariana a longo prazo para outras finalidades. Quando administrados isoladamente em grandes doses por via parenteral (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, 150 mg por via intramuscular, a cada 90 dias), produzem anovulação e amenorreia prolongadas. Essa terapia tem sido utilizada no tratamento da dismenorreia, da endometriose e dos distúrbios hemorrágicos, quando os estrogênios estão contraindicados, bem como para contracepção. O principal problema associado a esse esquema consiste no tempo prolongado necessário para que haja retorno da função ovulatória em algumas pacientes após a interrupção da terapia. Não deve ser utilizado em pacientes que planejam gravidez em futuro próximo. Esquemas semelhantes produzem alívio das ondas de calor em

TABELA 40-3 Alguns agentes contraceptivos orais e implantáveis em uso[1]

	Estrogênio (mg)		Progestina (mg)	
Comprimidos de combinação monofásica				
Alesse, Aviane, Lessinea, Levlite	Etinilestradiol	0,02	L-Norgestrel	0,1
Levlen, Levora, Nordette, Portia	Etinilestradiol	0,03	L-Norgestrel	0,15
Crysella, Lo-Ovral, Low-Ogestrel	Etinilestradiol	0,03	Norgestrel	0,30
Yasmin	Etinilestradiol	0,03	Drospirenona	3,0
Brevicon, Modicon, Necon 0,5/35, Nortrel 0,5/35	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	1,0
Ortho-Cyclen, Sprintec	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,25
Necon 1/35, Norinyl 1/35, Ortho-Novum 1/35	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	1,0
Ovcon-35	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	0,4
Demulen 1/50, Zovia 1/50E	Etinilestradiol	0,05	Diacetato de etinodiol	1,0
Ovcon-50	Etinilestradiol	0,05	Noretindrona	1,0
Ovral-28	Etinilestradiol	0,05	D,L-Norgestrel	0,5
Norinyl 1/50, Ortho-Novum 1/50	Mestranol	0,05	Noretindrona	1,0
Comprimidos de combinação bifásica				
Ortho-Novum 10/11, Necon 10/11				
Dias 1-10	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	0,5
Dias 11-21	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	1,0
Comprimidos de combinação trifásica				
Enpresse, Triphasil, Tri-Levlen, Trivora				
Dias 1-6	Etinilestradiol	0,03	L-Norgestrel	0,05
Dias 7-11	Etinilestradiol	0,04	L-Norgestrel	0,075
Dias 12-21	Etinilestradiol	0,03	L-Norgestrel	0,125
Ortho-Novum 7/7/7, Necon 7/7/7				
Dias 1-7	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	0,5
Dias 8-14	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	0,75
Dias 15-21	Etinilestradiol	0,035	Noretindrona	1,0
Ortho-Tri-Cyclen				
Dias 1-7	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,18
Dias 8-14	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,215
Dias 15-21	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,25
Comprimidos diários de progestina				
Nora-BE, Nor-QD, Ortho Micronor, Jolivette, Camila, Errin	...		Noretindrona	0,35
Ovrette	...		D,L-Norgestrel	0,075
Preparação de progestina implantável				
Implanon	...		Etonogestrel (um tubo de 68 mg)	

[1] Os compostos que contêm estrogênio estão listados por ordem de conteúdo crescente deste. Há outras preparações. (O etinilestradiol e o mestranol apresentam potências semelhantes.)

algumas mulheres na menopausa e podem ser utilizados se a estrogenioterapia estiver contraindicada.

O acetato de medroxiprogesterona, na dose de 10 a 20 mg por via oral, duas vezes por semana — ou por via intramuscular, em doses de 100 mg/m^2 a cada 1 a 2 semanas —, impede a menstruação, porém não interrompe a maturação óssea acelerada em crianças com puberdade precoce.

As progestinas não parecem desempenhar nenhum papel no tratamento da ameaça de aborto ou aborto habitual. Os primeiros relatos sobre a utilidade desses fármacos resultaram da pressuposição não fundamentada de que, depois de vários abortos, a probabilidade de novos abortos ultrapassava 90%. Quando foram administrados agentes progestacionais a pacientes com abortos anteriores, obteve-se uma taxa de salvamento de 80%. Hoje, sabe-se que pacientes semelhantes só abortam 20% das vezes, mesmo quando não tratadas. Por outro lado, a progesterona foi administrada de modo experimental para retardar o trabalho de parto prematuro, com resultados alentadores.

A progesterona e a medroxiprogesterona têm sido usadas no tratamento de mulheres com dificuldade em conceber e que

apresentam elevação lenta da temperatura corporal basal. Não há evidências convincentes da efetividade de tal tratamento.

Foram utilizadas preparações de progesterona e de medroxiprogesterona no tratamento da síndrome pré-menstrual. Os estudos controlados não confirmaram a eficiência dessa terapia, exceto quando foram administradas doses suficientes para suprimir a ovulação.

B. Usos diagnósticos

A progesterona pode ser utilizada como teste de secreção de estrogênio. A administração de progesterona, em uma dose de 150 mg/dia, ou de medroxiprogesterona, 10 mg/dia, durante 5 a 7 dias, é seguida de sangramento por suspensão em pacientes com amenorreia, apenas quando o endométrio foi estimulado por estrogênios. Pode-se administrar uma associação de estrogênio e progestina para avaliar a responsabilidade do endométrio em pacientes com amenorreia.

Contraindicações, precauções e efeitos colaterais

Os estudos realizados com compostos progestacionais apenas e com contraceptivos orais de associação indicam que a progestina nesses fármacos pode aumentar a pressão arterial em algumas pacientes. As progestinas mais androgênicas também reduzem os níveis plasmáticos de HDL nas mulheres (ver "Contracepção hormonal", adiante.) Dois estudos recentes sugerem que a terapia de reposição combinada de progestina e estrogênio para mulheres na pós-menopausa pode aumentar significativamente o risco de câncer de mama, em comparação com o risco observado em mulheres que só usam estrogênio. Esses achados necessitam de cuidadoso exame e, se forem confirmados, deverão levar a mudanças importantes na prática de reposição hormonal na pós-menopausa.

OUTROS HORMÔNIOS OVARIANOS

O ovário normal produz pequenas quantidades de **androgênios**, inclusive testosterona, androstenediona e desidroepiandrosterona. Desses androgênios, apenas a testosterona apresenta um grau significativo de atividade biológica, embora a androstenediona possa ser convertida em testosterona ou em estrona nos tecidos periféricos. A mulher normal produz menos de 200 mcg de testosterona em 24 horas, e cerca de um terço dessa quantidade é formado provavelmente de modo direto no ovário. A importância fisiológica dessas pequenas quantidades de androgênios ainda não está estabelecida, mas talvez sejam responsáveis, em parte, pelo crescimento normal dos pelos na puberdade, pela estimulação da libido feminina e, possivelmente, por efeitos metabólicos. A produção de androgênios pelo ovário aumenta muito em alguns estados anormais, habitualmente em associação com hirsutismo e amenorreia, conforme já assinalado.

O ovário também produz **inibina** e **activina**. Esses peptídeos consistem em várias associações de subunidades α e β e são descritos de modo mais pormenorizado adiante. O dímero $\alpha\beta$ (inibina) inibe a secreção de FSH, enquanto o dímero $\beta\beta$ (activina) aumenta a sua secreção. Estudos realizados em primatas indicam que a inibina não exerce nenhum efeito direto sobre a esteroidogênese ovariana, enquanto a activina modula a resposta ao LH e ao FSH. Por exemplo, o tratamento simultâneo com activina e FSH humano aumenta a estimulação da síntese de progesterona pelo FSH e a atividade da aromatase nas células da granulosa. Quando associada ao LH, a activina suprime a resposta da progesterona induzida pelo LH em 50%, enquanto aumenta bastante a atividade da aromatase no estado basal e estimulada pelo LH. A activina também pode atuar como fator de crescimento em outros tecidos. Todavia, o papel fisiológico desses moduladores não está de todo elucidado.

A **relaxina** é outro peptídeo extraído do ovário. A estrutura tridimensional da relaxina está relacionada com a dos peptídeos promotores do crescimento e assemelha-se àquela da insulina. Apesar de sua sequência de aminoácidos ser diferente, a relaxina, à semelhança da insulina, consiste em duas cadeias unidas por ligações de dissulfeto, clivadas a partir de um pró-hormônio. A relaxina é encontrada no ovário, na placenta, no útero e no sangue. A síntese da relaxina foi demonstrada em células da granulosa luteinizadas do corpo lúteo. Foi constatado que ela aumenta a síntese de glicogênio e a captação de água pelo miométrio, enquanto diminui a contratilidade do útero. Em algumas espécies, a relaxina altera as propriedades mecânicas do colo do útero e dos ligamentos púbicos, facilitando o parto.

Nas mulheres, a relaxina tem sido medida por imunoensaio. Os níveis apresentaram-se mais elevados imediatamente após o surto do LH e durante a menstruação. Ainda não foi estabelecido o papel fisiológico desse peptídeo.

Foram conduzidos estudos clínicos com relaxina em pacientes com dismenorreia. A relaxina também tem sido administrada a mulheres em trabalho de parto prematuro, bem como durante o trabalho de parto prolongado. Quando aplicada ao colo do útero de mulheres a termo, a relaxina facilita a dilatação e diminui o tempo de trabalho de parto.

Várias outras substâncias não esteroides são produzidas pelo ovário, como o hormônio de liberação da corticotropina, a folistatina e as prostaglandinas. Essas substâncias provavelmente exercem efeitos parácrinos dentro do ovário.

CONTRACEPÇÃO HORMONAL (CONTRACEPTIVOS ORAIS, PARENTERAIS E IMPLANTADOS)

Na atualidade, dispõe-se de um grande número de contraceptivos orais contendo estrogênios ou progestinas (ou ambos) para uso clínico (Tabela 40-3). Essas preparações variam tanto química quanto farmacologicamente e apresentam muitas propriedades em comum, bem como diferenças importantes para a escolha correta do melhor agente.

São utilizados dois tipos de preparações para contracepção oral: (1) associações de estrogênios e progestinas; (2) terapia contínua com progestina sem administração concomitante de estrogênios. Os agentes de associação são ainda divididos em formas **monofásicas** (dose constante de ambos os componentes durante o ciclo) e **bifásicas** ou **trifásicas** (mudança na dose de um ou de ambos os componentes, uma ou duas vezes durante o ciclo). Todas as preparações para uso oral são adequadamente absorvidas, e, nas combinações, nenhum dos fármacos tem a sua farmacocinética significativamente alterada pelo outro.

Na atualidade, nos EUA há apenas um contraceptivo cuja via de administração é a implantação. O etonogestrel, também usado em alguns contraceptivos orais, está disponível como implante subcutâneo listado na Tabela 40-3. Dispõe-se de vários contraceptivos hormonais na forma de anéis vaginais ou

dispositivos intrauterinos. A injeção intramuscular de grandes doses de medroxiprogesterona também proporciona uma contracepção de longa duração.

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismo de ação

As associações de estrogênios e progestinas exercem seu efeito contraceptivo, em grande parte, pela inibição seletiva da função hipofisária, resultando em inibição da ovulação. Os fármacos associados também produzem uma alteração no muco cervical, no endométrio uterino e na motilidade e secreção das tubas uterinas, diminuindo a probabilidade de concepção e implantação. O uso contínuo de progestinas como única medicação nem sempre inibe a ovulação. Por conseguinte, os outros fatores mencionados desempenham um importante papel na prevenção da gravidez quando esses agentes são utilizados.

B. Efeitos sobre o ovário

O uso crônico de agentes associados deprime a função ovariana. O desenvolvimento folicular é mínimo, e os corpos lúteos, os folículos maiores, o edema do estroma e outras características morfológicas, normalmente observadas em mulheres que ovulam, estão ausentes. Em geral, os ovários tornam-se menores, mesmo quando aumentados antes da terapia.

A maioria das pacientes volta a ter um padrão menstrual normal quando esses fármacos são suspensos. Cerca de 75% ovulam no primeiro ciclo após o tratamento, e 97% no terceiro ciclo após o tratamento. Cerca de 2% das pacientes permanecem amenorreicas por períodos de até vários anos após a interrupção do tratamento.

Os achados citológicos nos esfregaços vaginais variam, dependendo da preparação utilizada. Entretanto, com quase todos os fármacos associados, verifica-se um baixo índice de maturação, devido à presença de agentes progestacionais.

C. Efeitos sobre o útero

Após uso prolongado, o colo do útero pode sofrer certo grau de hipertrofia, com formação de pólipos. São também observados efeitos significativos sobre o muco cervical, tornando-o semelhante ao muco da pós-ovulação, isto é, mais espesso e menos copioso.

Os agentes contendo ambos, estrogênios e progestinas, produzem alterações morfológicas e bioquímicas adicionais no estroma endometrial sob a influência da progestina, que também estimula a secreção glandular durante a fase lútea. Os fármacos que contêm "19-nor" progestinas — particularmente aqueles com as menores quantidades de estrogênio — tendem a provocar atrofia glandular e, em geral, menos sangramento.

D. Efeitos sobre a mama

Ocorre estimulação das mamas na maioria das pacientes que usam agentes com estrogênio. Em geral, observa-se um certo aumento de tamanho. A administração de estrogênios e de associações de estrogênios e progestinas tende a suprimir a lactação. Quando as doses são pequenas, os efeitos sobre a amamentação não são observados. Os estudos realizados sobre a transferência dos contraceptivos orais para o leite materno sugere que apenas pequenas quantidades desses compostos passam para o leite, não sendo consideradas significativas.

E. Outros efeitos dos contraceptivos orais

1. Efeitos sobre o sistema nervoso central — Os efeitos dos contraceptivos orais sobre o sistema nervoso central ainda não foram bem estudados nos seres humanos. Nos animais, foram observados diversos efeitos do estrogênio e da progesterona. Os estrogênios tendem a aumentar a excitabilidade do cérebro, enquanto a progesterona tende a diminuí-la. Acredita-se também que a ação termogênica da progesterona e de algumas das progestinas sintéticas ocorre no sistema nervoso central.

É muito difícil avaliar quaisquer efeitos comportamentais ou emocionais desses compostos nos seres humanos. Embora a incidência de alterações pronunciadas no humor, afeto e comportamento pareça baixa, é comumente relatada a ocorrência de alterações mais discretas. Os estrogênios estão sendo utilizados com sucesso no tratamento da síndrome de tensão pré-menstrual, depressão pós-parto e depressão climatérica.

2. Efeitos sobre a função endócrina — A inibição da secreção hipofisária de gonadotropinas já foi mencionada. Os estrogênios também alteram a estrutura e a função das glândulas suprarrenais. Quando administrados por via oral ou em altas doses, os estrogênios aumentam a concentração plasmática da α_2 globulina que se liga ao cortisol (globulina de ligação dos corticosteroides). As concentrações plasmáticas podem ser mais de duas vezes os níveis observados em indivíduos não tratados, e a excreção urinária de cortisol livre apresenta-se elevada.

Essas preparações provocam alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Foi constatado um aumento na atividade da renina plasmática, e ocorre aumento na secreção de aldosterona.

O nível de globulina de ligação da tiroxina encontra-se elevado. Em consequência, os níveis plasmáticos totais de tiroxina (T_4) estão aumentados em relação aos comumente observados durante a gravidez. Devido à ligação de uma maior quantidade de tiroxina, o nível de tiroxina livre nessas pacientes apresenta-se normal. Os estrogênios também aumentam os níveis plasmáticos de SHBG e diminuem os de androgênios livres por meio de um aumento na sua ligação; em grandes quantidades, os estrogênios podem diminuir os androgênios por supressão das gonadotropinas.

3. Efeitos sobre o sangue — Os fenômenos tromboembólicos graves observados em mulheres em uso de contraceptivos orais levaram à realização de numerosos estudos sobre os efeitos desses compostos na coagulação sanguínea. Contudo, ainda não surgiu um quadro bem definido desses efeitos. Os contraceptivos orais não alteram consistentemente o tempo de sangramento ou de coagulação. As alterações observadas assemelham-se àquelas relatadas durante a gravidez. Ocorrem aumento dos fatores VII, VIII, IX e X e diminuição da antitrombina III. Podem ser necessárias quantidades aumentadas de anticoagulantes cumarínicos para prolongar o tempo de protrombina em pacientes em uso de contraceptivos orais.

Verifica-se um aumento nos níveis séricos de ferro e na capacidade total de ligação do ferro, semelhante àquele relatado em pacientes com hepatite.

Não foram relatadas alterações significativas com qualquer consistência nos componentes celulares do sangue. Em diversos pacientes, foi constatado o desenvolvimento de anemia por deficiência de ácido fólico.

4. Efeitos sobre o fígado — Esses hormônios também exercem efeitos profundos sobre a função hepática. Alguns dos efeitos são deletérios, os quais abordaremos adiante, na seção sobre efeitos colaterais. Os efeitos sobre as proteínas séricas resultam da ação dos estrogênios sobre a síntese das várias α_2-globulinas e do fibrinogênio. As haptoglobulinas séricas produzidas no

fígado são diminuídas, mais do que aumentadas pelo estrogênio. Alguns dos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos provavelmente são influenciados por alterações no metabolismo hepático (ver adiante).

Ocorrem também alterações importantes no metabolismo e na excreção de fármacos pelo fígado. Os estrogênios, nas quantidades observadas durante a gravidez ou usadas em contraceptivos orais, retardam a depuração da sulfobromoftaleína e reduzem o fluxo de bile. A proporção de ácido cólico nos ácidos biliares está aumentada, enquanto a proporção de ácido quenodesoxicólico encontra-se diminuída. Tais alterações talvez sejam responsáveis pelo aumento observado na colelitíase associada ao uso desses agentes.

5. Efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos — Conforme assinalado anteriormente, os estrogênios aumentam os níveis séricos de triglicerídeos, bem como o colesterol livre e esterificado. Os fosfolipídeos também estão aumentados, assim como as HDL; em geral, observa-se redução dos níveis de LDL. Embora os efeitos sejam pronunciados com doses de 100 mcg de mestranol ou de etinilestradiol, a administração de doses de 50 mcg ou menos têm efeitos mínimos. As progestinas (particularmente os derivados da "19-nortestosterona") tendem a antagonizar os efeitos dos estrogênios. As preparações que contêm pequenas quantidades de estrogênio e uma progestina podem diminuir ligeiramente os triglicerídeos e as HDL.

6. Efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos — A administração de contraceptivos orais provoca alterações no metabolismo dos carboidratos, semelhantes àquelas observadas durante a gravidez. Ocorre redução na taxa de absorção de carboidratos a partir do trato gastrintestinal. A progesterona aumenta os níveis basais de insulina e os de insulina induzida pela ingestão de carboidratos. As preparações com progestinas mais potentes, como o norgestrel, podem causar reduções progressivas da tolerância aos carboidratos no decorrer de vários anos. Entretanto, as alterações na tolerância à glicose são reversíveis com a suspensão da medicação.

7. Efeitos sobre o sistema cardiovascular — Esses fármacos provocam pequenos aumentos do débito cardíaco associado ao aumento das pressões sistólica e diastólica e da frequência cardíaca. A pressão normaliza-se quando o tratamento é concluído. Embora pequena na maioria das pacientes, a magnitude da alteração da pressão arterial é pronunciada em alguns casos. É importante acompanhar a pressão arterial em todas as pacientes. Há relatos de elevação da pressão arterial em algumas mulheres na pós-menopausa tratadas apenas com estrogênios.

8. Efeitos sobre a pele — Foi constatado que os contraceptivos orais aumentam a pigmentação da pele (cloasma). Esse efeito parece ser intensificado em mulheres de pele escura e expostas à luz ultravioleta. Algumas das progestinas semelhantes aos androgênios podem aumentar a produção de sebo, causando acne em algumas pacientes. Entretanto, como o androgênio ovariano está suprimido, muitas pacientes percebem uma redução na produção de sebo, acne e crescimento terminal dos pelos. As preparações de contraceptivos orais sequenciais, bem como os estrogênios isoladamente, com frequência diminuem a produção de sebo.

Usos clínicos

A contracepção oral constitui a aplicação mais importante dos estrogênios e progestinas combinados. Dispõe-se de grande número de preparações para essa finalidade específica, algumas das quais estão relacionadas na Tabela 40-3. São especialmente embaladas para facilitar a sua administração. Em geral, essas preparações são muito efetivas; quando tais agentes são administrados de acordo com as instruções, o risco de contracepção é muito pequeno. A taxa de gravidez com os agentes de associação é estimada em cerca de 0,5 a 1 por 100 mulheres-ano de risco. Foi observada a ocorrência de falha contraceptiva em algumas pacientes quando uma ou mais doses foram omitidas, quando também utilizavam fenitoína (que pode aumentar o catabolismo dos compostos), ou nos casos em que usavam antibióticos que alteram o ciclo êntero-hepático dos metabólitos.

As progestinas e os estrogênios também são úteis no tratamento da endometriose. Quando o principal sintoma consiste em dismenorreia grave, a supressão da ovulação com estrogênio isoladamente pode ser acompanhada de períodos sem dor. Todavia, na maioria das pacientes, essa abordagem é inadequada. A administração a longo prazo de grandes doses de progestinas ou associações de progestinas e estrogênios impede a eliminação periódica do tecido endometrial e, em alguns casos, leva ao desenvolvimento de fibrose endometrial e impede a reativação de implantes por períodos prolongados de tempo.

A exemplo da maioria das preparações hormonais, muitos dos efeitos indesejáveis consistem em ações fisiológicas ou farmacológicas, questionáveis apenas por sua pertinência à situação para a qual estão sendo usadas. Por conseguinte, deve-se escolher o produto que contém as menores quantidades efetivas de hormônios.

Efeitos colaterais

A incidência de toxicidades graves reconhecidas em associação ao uso desses fármacos é baixa — bem inferior aos riscos associados à gravidez. Ocorrem diversas alterações reversíveis no metabolismo intermediário. Os efeitos adversos menores são frequentes, porém a maioria é discreta, e muitos deles, transitórios. Os problemas persistentes podem responder a uma simples mudança na formulação da pílula. Embora não costume haver necessidade de suspender a medicação por esses motivos, até um terço de todas as pacientes que começaram a tomar contraceptivos orais suspende o seu uso por motivos diferentes do desejo de engravidar.

A. Efeitos colaterais discretos

1. Náuseas, mastalgia, sangramento inesperado e edema estão relacionados com a quantidade de estrogênio na preparação. Com frequência, esses efeitos podem ser aliviados por uma mudança da preparação, escolhendo-se um produto com menores quantidades de estrogênio, ou agentes que contenham progestinas com efeitos mais androgênicos.
2. Alterações nas proteínas séricas e outros efeitos sobre a função endócrina (ver anteriormente) devem ser considerados quando se avalia a função tireoidiana, suprarrenal ou hipofisária. Acredita-se que os aumentos na velocidade de hemossedimentação decorram dos níveis aumentados de fibrinogênio.
3. A cefaleia é discreta e, com frequência, transitória. Todavia, a enxaqueca com frequência se agrava, e foi relatada a sua associação com o aumento de acidentes vasculares encefálicos. Quando isso ocorre, ou quando a enxaqueca surge durante a terapia com tais agentes, deve-se interromper o tratamento.
4. Algumas vezes, não ocorre sangramento por suspensão — mais frequentemente com preparações associadas —, o que pode levar a certa confusão com relação à gravidez. Se isso estiver perturbando a paciente, pode-se recorrer a uma preparação diferente ou a outros métodos de contracepção.

B. Efeitos colaterais moderados

Qualquer um dos seguintes efeitos colaterais pode exigir a interrupção dos contraceptivos orais.

1. O sangramento inesperado constitui o problema mais comum associado ao uso de agentes progestacionais isoladamente para contracepção. Ocorre em até 25% das pacientes. É observado com mais frequência em pacientes que tomam preparações em baixas doses do que naquelas que usam pílulas de combinação com níveis mais elevados de progestina e estrogênio. Os contraceptivos orais bifásicos e trifásicos (Tabela 40-3) diminuem o sangramento inesperado, sem aumentar o conteúdo total de hormônio.
2. O ganho de peso é mais comum com o uso de fármacos associados que contêm progestinas semelhantes aos androgênios. Em geral, pode ser controlado, ao se trocar o contraceptivo por uma preparação com menos efeito de progestina ou com dieta.
3. Pode ocorrer aumento da pigmentação cutânea, particularmente em mulheres de pele escura. Tende a aumentar com o passar do tempo, sendo a incidência de cerca de 5% no final do primeiro ano e de cerca de 40% depois de 8 anos. Acredita-se que o aumento da pigmentação seja exacerbado pela deficiência de vitamina B. Com frequência, é reversível com a interrupção da medicação, mas pode desaparecer muito lentamente.
4. A acne pode ser exacerbada por agentes que contêm progestinas semelhantes aos androgênios (Tabela 40-2), enquanto os agentes com grandes quantidades de estrogênio geralmente produzem uma acentuada melhora da acne.
5. O hirsutismo pode ser agravado pelos derivados da "19-nortestosterona", e, nessas pacientes, prefere-se o uso de associações com progestinas não androgênicas.
6. Foi relatada a ocorrência de dilatação ureteral semelhante àquela observada durante a gravidez, sendo a bacteriúria mais frequente.
7. As infecções vaginais são mais comuns e de tratamento mais difícil em pacientes que usam contraceptivos orais.
8. Ocorre amenorreia em algumas pacientes. Após a interrupção da administração de contraceptivos orais, 95% das pacientes com história menstrual normal apresentam períodos regulares, e todas, à exceção de um pequeno número, voltam a ter ciclos normais em poucos meses. Todavia, algumas pacientes permanecem amenorreicas durante vários anos. Muitas dessas pacientes também apresentam galactorreia. As pacientes que tinham irregularidades menstruais antes do uso de contraceptivos orais mostram-se particularmente suscetíveis à amenorreia prolongada quando os agentes são interrompidos. Os níveis de prolactina devem ser determinados nessas pacientes, visto que muitas delas apresentam prolactinomas.

C. Efeitos colaterais graves

1. Distúrbios vasculares — A tromboembolia foi um dos primeiros efeitos graves não previstos a serem relatados e tem sido o mais estudado.

a. Doença tromboembólica venosa — Em mulheres que não usam contraceptivos orais, ocorre doença tromboembólica superficial ou profunda em cerca de 1 em 1.000 mulheres-ano. A incidência global desses distúrbios em pacientes que utilizam contraceptivos orais em baixas doses é cerca de três vezes maior. O risco desse distúrbio aumenta durante o primeiro mês de uso dos contraceptivos orais e permanece constante por vários anos ou mais. O risco volta ao normal dentro de 1 mês quando se suspende o contraceptivo oral. O risco de trombose venosa ou de embolia pulmonar apresenta-se aumentado entre mulheres com predisposição, como estase, alteração dos fatores da coagulação, como antitrombina III, níveis elevados de homocisteína ou lesão. Os distúrbios genéticos, inclusive mutações nos genes que controlam a produção de proteína C (fator V de Leiden), proteína S, cofator hepático II e outros, aumentam muito o risco de tromboembolia venosa. A incidência desses distúrbios é demasiado baixa para que se efetue uma triagem por métodos atuais com relação custo-benefício favorável; todavia, a ocorrência pregressa de episódios ou a obtenção de uma história familiar podem ser úteis na identificação de pacientes com risco aumentado.

A incidência de tromboembolia venosa parece relacionada com o conteúdo de estrogênio, mas não de progestina, dos contraceptivos orais e não com a idade, com o número de partos, com a presença de obesidade leve ou com o tabagismo. A diminuição do fluxo sanguíneo venoso, a proliferação endotelial nas veias e artérias e o aumento da coagulabilidade do sangue em consequência de alterações nas funções plaquetárias e no sistema fibrinolítico contribuem para o aumento na incidência de trombose. O principal inibidor plasmático da trombina, a antitrombina III, está consideravelmente diminuído durante o uso de contraceptivos orais. Essa alteração, que já é observada no primeiro mês de tratamento, perdura enquanto o tratamento for mantido, porém desaparece dentro de um mês após a interrupção do fármaco.

b. Infarto do miocárdio — O uso de contraceptivos orais está associado a um risco ligeiramente maior de infarto do miocárdio em mulheres obesas, com história de pré-eclâmpsia ou de hipertensão, ou que apresentam hiperlipoproteinemia ou diabetes. Verifica-se um risco muito mais alto nas mulheres que fumam. O risco atribuível aos contraceptivos orais em mulheres com 30 a 40 anos que não fumam é de cerca de 4 casos por 100.000 usuárias por ano, em comparação com 185 casos por 100.000 entre mulheres de 40 a 44 anos que fumam bastante. Acredita-se que a associação ao infarto do miocárdio envolve uma aceleração da aterogênese, devido à redução da tolerância à glicose, aos níveis diminuídos de HDL, aos níveis elevados de LDL e a um aumento da agregação plaquetária. Além disso, a facilitação do espasmo arterial coronariano pode desempenhar um papel em algumas dessas pacientes. O componente progestacional dos contraceptivos orais diminui os níveis de HDL-colesterol em proporção à atividade androgênica da progestina. Por conseguinte, o efeito final dependerá da composição específica da pílula utilizada e da suscetibilidade da paciente aos efeitos específicos. Estudos recentes sugerem que o risco de infarto não está aumentado em usuárias que abandonaram o uso de contraceptivos orais.

c. Doença vascular cerebral — O risco de acidente vascular encefálico concentra-se em mulheres com mais de 35 anos. Ele está aumentado em usuárias atuais de contraceptivos orais, mas não nas que deixaram de usá-los. Entretanto, foi constatado um aumento na incidência de hemorragia subaracnoidea entre usuárias tanto atuais quanto passadas, que pode aumentar com o passar do tempo. O risco de acidente vascular encefálico trombótico ou hemorrágico, atribuível ao uso de contraceptivos orais (com base em preparações mais antigas com doses mais altas), foi estimado em cerca de 37 casos por 100.000 usuárias por ano.

Em resumo, os dados disponíveis indicam que os contraceptivos orais aumentam o risco de vários distúrbios cardiovasculares em todas as idades, tanto em fumantes quanto em não fumantes. Todavia, esse risco parece concentrar-se em mulheres com 35 anos ou mais que fumam intensamente. É evidente que esses fatores de risco devem ser considerados em cada paciente para a qual se considera o uso de contraceptivos orais. Alguns especialistas sugerem que se faça uma triagem quanto à coagulopatia antes de se iniciar o uso de contraceptivo oral.

2. Distúrbios gastrintestinais — Foram relatados muitos casos de icterícia colestática em pacientes em uso de fármacos com progestina. As diferenças na incidência desses distúrbios de uma população para outra sugerem a participação de fatores genéticos. A icterícia causada por tais agentes assemelha-se àquela produzida por outros esteroides 17-alquil substituídos. Ocorre com mais frequência nos primeiros três ciclos e é particularmente comum em mulheres com história de icterícia colestática durante a gravidez. A icterícia e o prurido desaparecem 1 a 8 semanas após a interrupção do fármaco.

Foi também constatado que esses agentes aumentam a incidência de doença sintomática da vesícula biliar, inclusive colecistite e colangite. Isso provavelmente resulta das alterações responsáveis pela icterícia e de alterações dos ácidos biliares já descritas.

Além disso, parece que a incidência de adenomas hepáticos aumenta em mulheres que usam contraceptivos orais. Foi também relatada a ocorrência de doença intestinal isquêmica secundária à trombose das artérias celíaca e mesentéricas superior e inferior em mulheres que utilizam tais fármacos.

3. Depressão — Em cerca de 6% das pacientes, ocorre depressão em grau suficiente para que se interrompa o tratamento.

4. Câncer — A ocorrência de tumores malignos em pacientes em uso de contraceptivos orais foi muito estudada. Hoje, tornou-se claro que esses compostos *reduzem* o risco de câncer endometrial e ovariano. O risco de câncer de mama durante toda a vida, na população como um todo, não parece ser afetado pelo uso de contraceptivos orais. Alguns estudos mostraram um risco aumentado em mulheres mais jovens, e é possível que os tumores que se desenvolvem nessas mulheres se tornem clinicamente aparentes em uma idade mais precoce. A relação entre o risco de câncer cervical e o uso de contraceptivos orais continua controvertida. Convém assinalar que vários estudos recentes associam o uso de contraceptivos orais em mulheres com infecção pelo papilomavírus humano a um risco aumentado de câncer cervical.

5. Outros — Além dos efeitos já mencionados, foram relatadas várias outras reações adversas, para as quais não se estabeleceu nenhuma relação causal. Nesse grupo estão incluídos alopecia, eritema multiforme, eritema nodoso e outros distúrbios da pele.

Contraindicações e precauções

Esses fármacos estão contraindicados para pacientes com tromboflebite, fenômenos tromboembólicos, bem como distúrbios cardiovasculares e vasculares cerebrais ou história pregressa desses distúrbios. Os contraceptivos orais não devem ser utilizados no tratamento do sangramento vaginal, quando a causa não é conhecida. Seu uso deve ser evitado em pacientes com tumores de mama suspeitos ou diagnosticados ou com outras neoplasias dependentes de estrogênio. Como essas preparações têm produzido um agravamento dos distúrbios preexistentes, devem ser evitadas ou usadas com cautela em pacientes com doença hepática, asma, eczema, enxaqueca, diabetes, hipertensão, neurite óptica, neurite retrobulbar ou distúrbios convulsivos.

Os contraceptivos orais podem provocar edema; por esse motivo, devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com insuficiência cardíaca ou nas quais o edema é indesejável ou perigoso.

Os estrogênios podem aumentar a velocidade de crescimento de fibroides. Por conseguinte, para mulheres portadoras desses tumores, devem-se escolher agentes com as menores quantidades de estrogênio e as progestinas mais androgênicas. O uso de agentes progestacionais isoladamente para contracepção pode ser de particular utilidade em tais pacientes (ver adiante).

Esses fármacos estão contraindicados para adolescentes nas quais o fechamento das epífises não está completo.

As mulheres em uso de contraceptivos orais devem ser informadas quanto à ocorrência de uma importante interação com os agentes antimicrobianos. Como a flora gastrintestinal normal aumenta o ciclo êntero-hepático (e a biodisponibilidade) dos estrogênios, os fármacos antimicrobianos que interferem nesses microrganismos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Além disso, a coadministração com potentes indutores das enzimas do metabolismo microssômico hepático, como a rifampicina, pode aumentar o catabolismo hepático dos androgênios e das progestinas e diminuir a eficácia dos contraceptivos orais.

Contracepção apenas com progestinas

As progestinas em pequenas doses, quando administradas por via oral ou na forma de implantes sob a pele, podem ser usadas para contracepção. Mostram-se particularmente apropriadas para uso em pacientes nas quais a administração de estrogênio não é indicada. São quase tão efetivas quanto os dispositivos intrauterinos ou as pílulas de combinação que contêm 20 a 30 mcg de etinilestradiol. Verifica-se uma alta incidência de sangramento anormal.

Pode-se obter também uma contracepção efetiva mediante a injeção de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), a cada 3 meses. Depois de uma dose de 150 mg, a ovulação é inibida durante pelo menos 14 semanas. Quase todas as usuárias apresentam episódios de perda de sangue e de sangramento imprevisíveis. A perda de sangue e o sangramento diminuem com o passar do tempo, sendo comum a ocorrência de amenorreia. Essa preparação não é desejável para mulheres que planejam uma gravidez pouco depois da interrupção do tratamento, visto que a supressão da ovulação pode persistir, algumas vezes, por um período de até 18 meses após a última injeção. O uso prolongado de DMPA diminui a perda de sangue menstrual e está associado a um risco diminuído de câncer endometrial. A supressão da secreção endógena de estrogênio pode estar associada a uma redução reversível da densidade óssea, e as alterações nos lipídeos plasmáticos estão associadas a um risco aumentado de aterosclerose.

O método de implante de progestina utiliza a implantação subcutânea de cápsulas com etonogestrel. Essas cápsulas liberam de um quinto a um terço de esteroides em comparação com os agentes orais, são muito efetivas e duram 2 a 4 anos. Os baixos níveis de hormônio exercem pouco efeito sobre o metabolismo das lipoproteínas e dos carboidratos ou sobre a pressão arterial. As desvantagens incluem a necessidade de inserção e remoção cirúrgicas das cápsulas, bem como a ocorrência de sangramento irregular em lugar das menstruações previsíveis. Em um pequeno número de mulheres, foi observado uma associação entre a hipertensão intracraniana e um tipo mais antigo de implante que usa norgestrel. As pacientes que apresentam cefaleia ou distúrbios visuais devem ser avaliadas à procura de papiledema.

TABELA 40-4 Esquemas para uso de contraceptivos pós-coito

Estrogênios conjugados: 10 mg três vezes/dia durante 5 dias
Etinilestradiol: 2,5 mg duas vezes/dia durante 5 dias
Dietilestilbestrol: 50 mg/dia durante 5 dias
Mifepristona: 600 mg com misoprostol, 400 mcg[1] uma vez
L-Norgestrel: 0,75 mg duas vezes/dia no dia 1 (p. ex., Plan B[2])
Norgestrel, 0,5 mg, com etinilestradiol, 0,05 mg[2]: dois comprimidos e, a seguir, dois em 12 horas

[1] Mifepristona administrada no dia 1, misoprostol, no dia 3.

[2] Vendidos como *kits* contraceptivos de emergência.

A contracepção com progestinas mostra-se útil em pacientes com doença hepática, hipertensão, psicose ou retardo mental ou tromboembolia anterior. Os efeitos colaterais consistem em cefaleia, tontura, distensão e ganho de peso de 1 a 2 kg, bem como redução reversível da tolerância à glicose.

Contraceptivos pós-coito

A gravidez pode ser evitada após o coito pela administração de estrogênio isoladamente, progestina também isoladamente ou em associação (contracepção "**do dia seguinte**"). Quando o tratamento é iniciado dentro de 72 horas, mostra-se efetivo em 99% dos casos. A Tabela 40-4 fornece alguns esquemas efetivos. Com frequência, os hormônios são administrados com antieméticos, visto que 40% das pacientes apresentam náuseas ou vômitos. Outros efeitos colaterais consistem em cefaleia, tontura, hipersensibilidade das mamas e cólicas abdominais e câimbras nas pernas.

A mifepristona, um antagonista dos receptores de progesterona e de glicocorticoides, exerce um efeito luteolítico e mostra-se efetiva como contraceptivo pós-coito. Quando associada a uma prostaglandina, constitui também um abortivo efetivo.

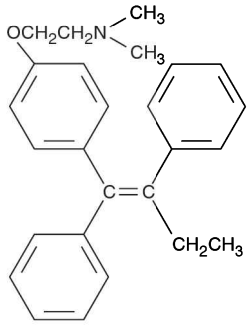
Efeitos benéficos dos contraceptivos orais

Tornou-se evidente que a redução na dose dos componentes dos contraceptivos orais diminui bastante os efeitos adversos leves e graves, proporcionando, assim, um método relativamente seguro e conveniente de contracepção para muitas mulheres jovens. Foi também constatado que o tratamento com contraceptivos orais está associado a muitos benefícios não relacionados com a contracepção. Entre esses benefícios, destaca-se a redução no risco de cistos ovarianos, cânceres ovariano e endometrial, e doença mamária benigna. Verifica-se uma menor incidência de gravidez ectópica. A deficiência de ferro e a artrite reumatoide são menos comuns, e o seu uso pode diminuir os sintomas pré-menstruais, a dismenorreia, a endometriose, a acne e o hirsutismo.

■ INIBIDORES E ANTAGONISTAS DOS ESTROGÊNIOS E DA PROGESTERONA

TAMOXIFENO E AGONISTAS PARCIAIS RELACIONADOS AOS ESTROGÊNIOS

O tamoxifeno, um inibidor agonista parcial e competitivo do estradiol no receptor de estrogênio (Figura 40-5), foi o primeiro **modulador seletivo dos receptores de estrogênio** (**MSRE**) introduzido. É bastante utilizado no tratamento paliativo do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e foi aprovado para quimioprevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (ver Capítulo 54). Trata-se de um agente não esteroide (ver estrutura adiante), administrado por via oral. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em poucas horas. O tamoxifeno tem meia-vida inicial de 7 a 14 horas na circulação e é excretado sobretudo pelo fígado. É administrado em doses de 10 a 20 mg, duas vezes ao dia. Em 25% das pacientes, ocorrem ondas de calor, náuseas e vômitos, e são observados muitos outros efeitos colaterais menores. Estudos efetuados em pacientes tratadas com tamoxifeno como terapia adjuvante do câncer de mama em estágio inicial mostraram uma redução de 35% no câncer de mama contralateral. Todavia, a terapia adjuvante administrada depois de 5 anos a pacientes com câncer de mama não produziu qualquer melhoria adicional no desfecho. O **toremifeno** é um composto estruturalmente semelhante, com propriedades, indicações e toxicidades muito similares.



Tamoxifeno

Em pacientes tratadas com tamoxifeno após menopausa espontânea ou cirúrgica, foi também relatada a prevenção da perda esperada da densidade óssea da coluna lombar e das alterações dos lipídeos plasmáticos, compatível com uma redução no risco de aterosclerose. Todavia, essa atividade agonista também afeta o útero e pode aumentar o risco de câncer endometrial.

O **raloxifeno** é outro agonista-antagonista parcial dos estrogênios (MSRE) em alguns tecidos-alvo, mas não em todos eles. Possui efeitos semelhantes sobre os lipídeos e sobre o osso, mas não parece estimular o endométrio ou a mama. Apesar de estar sujeito a um elevado efeito de primeira passagem, o raloxifeno apresenta um volume de distribuição muito grande e meia-vida longa (mais de 24 horas), de modo que pode ser administrado uma vez ao dia. O raloxifeno foi aprovado nos EUA para a prevenção da osteoporose na pós-menopausa e para profilaxia do câncer de mama em mulheres com fatores de risco.

O **clomifeno** é um estrogênio fraco, um agonista parcial mais antigo, que também atua como inibidor competitivo dos estrogênios endógenos (Figura 40-5). É usado como agente indutor da ovulação (ver adiante).

MIFEPRISTONA

A mifepristona é um "19-noresteroide", que se liga com força ao receptor de progesterona, inibindo a atividade da progesterona. O fármaco tem propriedades luteolíticas em 80% das mulheres quando administrado na metade do período lúteo. O mecanismo desse efeito não é conhecido, mas pode fornecer a base para o uso da mifepristona como contraceptivo (em oposição a um abortivo). Todavia, como o composto possui

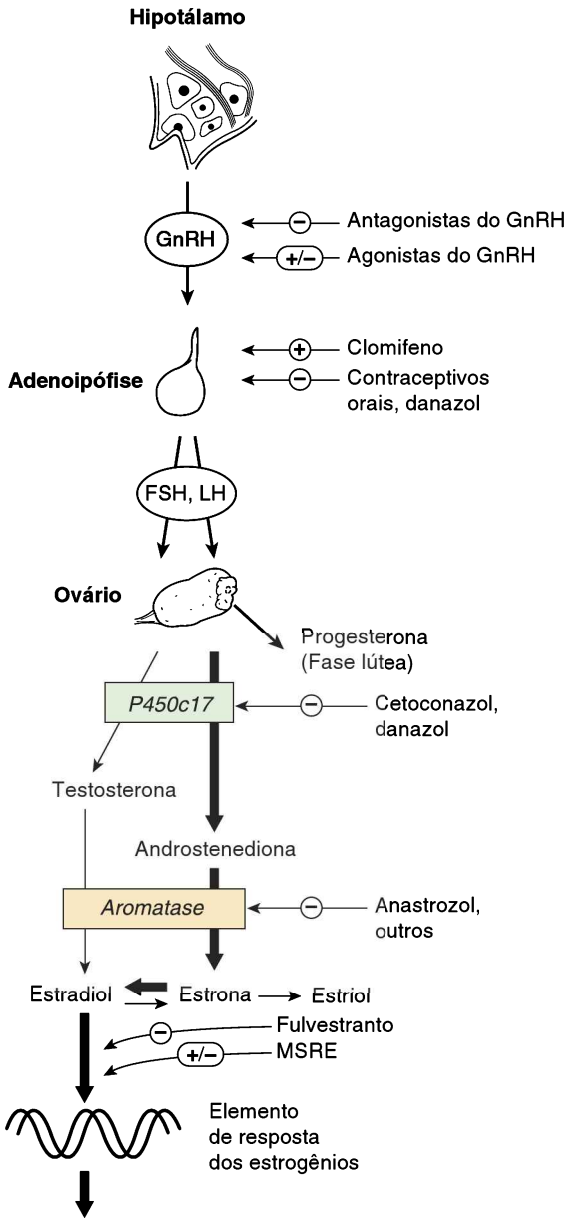
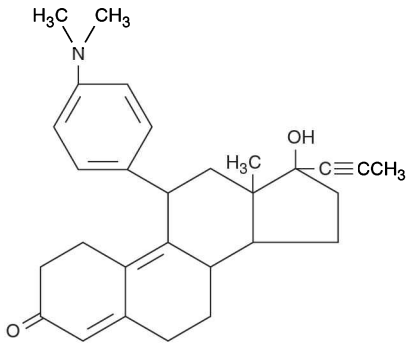


FIGURA 40-5 Controle da secreção ovariana e ações de seus hormônios. Na fase folicular, o ovário produz principalmente estrogênios; na fase lútea, estrogênios e progesterona. MSRE, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio. Ver o texto.

meia-vida longa, a administração de grandes doses pode prolongar a fase folicular do ciclo subsequente, dificultando o seu uso contínuo para tal finalidade. A administração de 600 mg em dose única mostra-se efetiva como contraceptivo pós-coito de emergência, embora possa resultar em atraso da ovulação no ciclo seguinte. Conforme assinalado no Capítulo 39, o fármaco liga-se também ao receptor de glicocorticoides e atua como antagonista. Estudos clínicos limitados sugerem que a mifepristona ou outros análogos com propriedades semelhantes são úteis no tratamento da endometriose, síndrome de Cushing, câncer de mama e, possivelmente, outras neoplasias, como meningiomas que contêm receptores de glicocorticoides ou de progesterona.



Mifepristona

Até o momento, o principal uso da mifepristona tem sido a interrupção da gravidez em seu estágio inicial. A administração de doses de 400 a 600 mg/dia, durante 4 dias, ou de 800 mg/dia durante 2 dias resultou em término bem-sucedido da gravidez em mais de 85% das mulheres estudadas. O principal efeito colateral consistiu em sangramento prolongado, que, na maioria das ocasiões, não exigiu tratamento. Foi constatada a eficácia da associação de uma dose única oral de 600 mg de mifepristona e de um pessário vaginal contendo 1 mg de prostaglandina E_1 ou de misoprostol oral para interromper a gravidez em mais de 95% das pacientes tratadas durante as primeiras 7 semanas após a concepção. Os efeitos colaterais das medicações consistiram em vômitos, diarreia e dor abdominal ou pélvica. Até 5% das pacientes apresentaram sangramento vaginal, exigindo intervenção. Devido a esses efeitos colaterais, a mifepristona só é administrada por médicos em centros de planejamento familiar. **Nota:** Em um número muito pequeno de casos, o uso de um comprimido vaginal para a dose de prostaglandina foi associado a sepse, de modo que se recomenda que *ambos* os fármacos sejam administrados por via oral a todas as pacientes.

A ZK 98734 (lilopristona) é um potente inibidor da progesterona experimental e abortivo em doses de 25 mg duas vezes ao dia. À semelhança da mifepristona, parece também exercer uma atividade antiglicocorticoide.

DANAZOL

O danazol, um derivado isoxazol da etisterona (17α-etiniltestosterona), com fracas atividades progestacional, androgênica e glicocorticoide, é utilizado para suprimir a função ovariana. O danazol inibe o surto de LH e de FSH na metade do ciclo e pode impedir o aumento compensatório do LH e do FSH que ocorre após castração em animais; todavia, não diminui significativamente nem suprime os níveis basais de LH ou de FSH em mulheres normais (Figura 40-5). O danazol liga-se aos receptores de androgênio, progesterona e glicocorticoides e pode translocar o receptor de androgênio para dentro do núcleo, dando início à síntese de RNA específico para androgênios. O danazol não se liga a receptores intracelulares de estrogênio, porém conecta-se à globulina de ligação dos hormônios sexuais e à globulina de ligação de corticosteroides. Inibe a P450scc (a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol), a 3β-hidroxiesteroide desidrogenase, a 17α-hidroxiesteroide desidrogenase, a P450c17 (17α-hidroxilase), P450c11 (11β-hidroxilase) e a P450c21 (21β-hidroxilase). Todavia, não inibe a aromatase, a enzima necessária para a síntese de estrogênio. O danazol aumenta a depuração média da progesterona, provavelmente ao

competir com o hormônio pelas proteínas de ligação; pode exercer efeitos semelhantes sobre outros hormônios esteroides ativos. A etisterona, um importante metabólito do danazol, exerce leves efeitos progestacionais e androgênicos.

O danazol é metabolizado lentamente nos seres humanos, com meia-vida de mais de 15 horas. Isso resulta em níveis circulantes estáveis quando administrado duas vezes ao dia. É muito concentrado no fígado, nas glândulas suprarrenais e nos rins, e excretado tanto nas fezes quanto na urina.

O danazol tem sido usado como inibidor da função gonadal, e a sua principal aplicação é no tratamento da endometriose. Para essa finalidade, pode ser administrado em uma dose de 600 mg/dia. A dose é reduzida para 400 mg/dia depois de 1 mês e para 200 mg/dia em 2 meses. Cerca de 85% das pacientes exibem uma acentuada melhoria em 3 a 12 meses.

O danazol também tem sido usado no tratamento da doença fibrocística da mama e em distúrbios hematológicos ou alérgicos, incluindo a hemofilia, a doença de Christmas, a púrpura trombocitopênica idiopática e o edema angioneurótico.

Os principais efeitos colaterais consistem em ganho de peso, edema, diminuição do tamanho das mamas, acne e pele oleosa, maior crescimento dos pelos, voz grave, cefaleia, ondas de calor, alterações da libido e câimbras musculares. Embora seja muito comum observar efeitos colaterais leves, raramente é necessário interromper o uso do fármaco devido à ocorrência de tais efeitos. Em certas ocasiões, em virtude de sua atividade glicocorticoide inerente, o danazol pode causar supressão da suprarrenal.

O danazol deve ser usado com muita cautela em pacientes com disfunção hepática, pois há relatos de que o fármaco provoca lesão hepatocelular leve a moderada em algumas pacientes, com base nas alterações enzimáticas observadas. Seu uso está contraindicado durante a gravidez e a amamentação, porque pode produzir anormalidades urogenitais no lactente.

OUTROS INIBIDORES

O **anastrozol**, um inibidor não esteroide seletivo da aromatase (a enzima necessária para a síntese de estrogênio, Figuras 40-2 e 40-5), mostra-se efetivo em algumas mulheres cujos tumores de mama se tornaram resistentes ao tamoxifeno (ver Capítulo 54). O **letrozol** assemelha-se ao anastrozol. O **exemestano**, uma molécula esteroide, é um inibidor irreversível da aromatase. À semelhança do anastrozol e do letrozol, o exemestano foi aprovado para uso em mulheres com câncer de mama avançado (ver Capítulo 54).

Vários outros inibidores da aromatase estão sendo objeto de estudos clínicos em pacientes com câncer de mama. O **fadrozol** é um inibidor não esteroide (triazol) oral da atividade da aromatase. Esses compostos parecem tão efetivos quanto o tamoxifeno. Além de seu uso no câncer de mama, os inibidores da aromatase têm sido utilizados com sucesso como adjuvantes dos antagonistas dos estrogênios no tratamento da puberdade precoce e como tratamento primário na síndrome de aromatase excessiva.

O **fulvestranto** é um antagonista puro dos receptores de estrogênio, que tem sido um pouco mais efetivo do que os agentes com efeitos agonistas parciais em algumas pacientes que se tornaram resistentes ao tamoxifeno. O ICI 164.384 é um antagonista mais recente, que inibe a dimerização do receptor de estrogênio ocupado e que interfere na sua ligação ao DNA. Foi utilizado experimentalmente em pacientes com câncer de mama que se tornaram resistentes ao tamoxifeno.

O **GnRH** e seus análogos (**nafarrelina**, **busserrelina**, etc.) tornaram-se importantes tanto para estimular quanto para inibir a função ovariana. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 37.

AGENTES INDUTORES DA OVULAÇÃO

CLOMIFENO

O citrato de clomifeno, um agonista estrogênico parcial, está estreitamente relacionado com o estrogênio clorotrianiseno (Figura 40-3). Esse composto é bem absorvido quando administrado por via oral. Apresenta meia-vida de 5 a 7 dias e é excretado primariamente na urina. Apresenta ligação significativa às proteínas e circulação êntero-hepática; distribui-se no tecido adiposo.

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismos de ação

O clomifeno é um agonista parcial nos receptores de estrogênio. Os efeitos agonistas estrogênicos são mais bem demonstrados em animais com deficiência gonádica pronunciada. Foi também constatado que o clomifeno inibe efetivamente a ação de estrogênios mais potentes. Nos seres humanos, esse efeito leva ao aumento da secreção de gonadotropinas e estrogênios ao inibir a retroalimentação negativa do estradiol sobre as gonadotropinas (Figura 40-5).

B. Efeitos

A importância farmacológica desse composto reside na sua capacidade de estimular a ovulação em mulheres com oligomenorreia ou amenorreia e com disfunção ovulatória. A maioria das pacientes apresenta síndrome do ovário policístico, um distúrbio comum que acomete 7% das mulheres em idade reprodutiva. A síndrome caracteriza-se por hiperandrogenismo ovariano dependente de gonadotropinas, associado a anovulação e infertilidade. Com frequência, o distúrbio é acompanhado de hiperandrogenismo suprarrenal. O clomifeno provavelmente bloqueia a influência inibitória de retroalimentação dos estrogênios sobre o hipotálamo, produzindo um surto de gonadotropinas, que resulta em ovulação.

Uso clínico

O clomifeno é utilizado no tratamento de distúrbios da ovulação em pacientes que desejam engravidar. Em geral, uma única ovulação é induzida por um ciclo único de terapia, e a paciente precisa ser tratada repetidas vezes até engravidar, visto que a função ovulatória normal geralmente não se restabelece. O composto não tem nenhum valor em pacientes com insuficiência ovariana ou hipofisária.

Quando se administra clomifeno em doses de 100 mg/dia durante 5 dias, observa-se uma elevação dos níveis plasmáticos de LH e de FSH depois de vários dias. Nas pacientes que ovulam, a elevação inicial é seguida de um segundo aumento dos níveis de gonadotropinas, imediatamente antes da ovulação.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns em pacientes tratadas com clomifeno consistem em ondas de calor, que se assemelham

àquelas apresentadas por pacientes na menopausa. Essas ondas de calor tendem a ser discretas e desaparecem com a suspensão do fármaco. Existem relatos ocasionais de sintomas oculares, devido à intensificação e ao prolongamento de pós-imagens. Em geral, esses sintomas são de curta duração. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de cefaleia, constipação intestinal, reações cutâneas alérgicas e queda reversível dos cabelos.

O uso efetivo do clomifeno está associado a alguma estimulação dos ovários e, em geral, ao aumento de tamanho dos ovários. O grau de aumento tende a ser maior e a sua incidência mais elevada em pacientes que já apresentam ovários aumentados no início da terapia.

Foram também relatados vários outros sintomas, como náuseas, vômitos, aumento da tensão nervosa, depressão, fadiga, hipersensibilidade das mamas, ganho de peso, frequência urinária e menstruação intensa. Todavia, esses sintomas parecem resultar das alterações hormonais associadas a um ciclo menstrual ovulatório, mais do que da medicação. A incidência de gravidez múltipla é de cerca de 10%. Não foi constatado ter o clomifeno qualquer efeito colateral quando administrado inadvertidamente a mulheres já grávidas.

Contraindicações e precauções

É preciso ter precauções especiais em pacientes com ovários de tamanho aumentado. Acredita-se que essas mulheres são mais sensíveis ao fármaco, devendo, portanto, receber pequenas doses. Qualquer paciente que se queixe de sintomas abdominais deve ser examinada cuidadosamente. Ocorre aumento máximo do ovário depois de um curso de 5 dias de tratamento, e muitas pacientes podem exibir um aumento palpável no tamanho do ovário em torno do sétimo ao décimo dia. O tratamento com clomifeno por mais de um ano pode estar associado a risco aumentado de câncer ovariano de baixo grau; entretanto, a evidência de tal efeito não é conclusiva.

Além disso, é preciso ter precauções especiais com pacientes que apresentam sintomas visuais associados à terapia com clomifeno, pois tais sintomas podem tornar certas atividades mais perigosas, como dirigir automóveis.

OUTROS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS DISTÚRBIOS DA OVULAÇÃO

Além do clomifeno, são usados vários outros agentes hormonais e não hormonais no tratamento dos distúrbios anovulatórios. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 37.

■ OS TESTÍCULOS (ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS, ANTIANDROGÊNIOS E CONTRACEPÇÃO MASCULINA)

O testículo, à semelhança do ovário, desempenha funções tanto gametogênicas quanto endócrinas. O início da função gametogênica dos testículos é controlado, em grande parte, pela secreção hipofisária de FSH. São também necessárias concentrações elevadas de testosterona localmente para a produção contínua de espermatozoides nos túbulos seminíferos. As células de Sertoli nos túbulos seminíferos podem constituir a fonte do estradiol produzido pelos testículos por meio da aromatização da testosterona sintetizada localmente. Com a estimulação do LH, a testosterona é sintetizada pelas células intersticiais ou de Leydig que se encontram nos espaços entre os túbulos seminíferos.

As células de Sertoli no testículo sintetizam e secretam uma variedade de proteínas ativas, incluindo o fator inibitório dos ductos de Müller, a inibina e a activina. Assim como no ovário, a inibina e a activina parecem ser o produto de três genes, que produzem uma subunidade α comum e duas subunidades β, A e B. A activina é constituída de duas subunidades β ($\beta_A\beta_B$). Existem duas inibinas (A e B), que contêm a subunidade α e uma das subunidades β. A activina estimula a liberação hipofisária de FSH e assemelha-se estruturalmente ao fator transformador de crescimento β, que também aumenta o FSH. As inibinas, em combinação com a testosterona e com a di-hidrotestosterona, são responsáveis pela inibição da secreção hipofisária de FSH por retroalimentação.

ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS

Nos seres humanos, a testosterona é o androgênio mais importante secretado pelo testículo. As vias de síntese da testosterona nos testículos assemelham-se àquelas anteriormente descritas para a glândula suprarrenal e para os ovários (Figuras 39-1 e 40-2).

Nos homens, são produzidos cerca de 8 mg de testosterona por dia. Cerca de 95% são sintetizados pelas células de Leydig, e apenas 5% pelas glândulas suprarrenais. O testículo também secreta pequenas quantidades de outro androgênio potente, a di-hidrotestosterona, bem como androstenediona e desidroepiandrosterona, que são androgênios fracos. A pregnenolona e a progesterona, bem como seus derivados 17-hidroxilados, também são liberados em pequenas quantidades. Os níveis plasmáticos de testosterona no homem são de cerca de 0,6 mcg/dL depois da puberdade e parecem declinar depois dos 50 anos de idade. A testosterona também é encontrada no plasma de mulheres, em concentrações de cerca de 0,03 mcg/dL e provém, em proporções aproximadamente iguais, dos ovários e das glândulas suprarrenais, bem como da conversão periférica de outros hormônios.

Cerca de 65% da testosterona circulante estão ligados à globulina de ligação dos hormônios sexuais. Os níveis plasmáticos de SHBG são aumentados pelo estrogênio, pelo hormônio tireoidiano e em pacientes com cirrose hepática. Os níveis apresentam-se diminuídos pelos estrogênios e pelo hormônio do crescimento, sendo mais baixos em indivíduos obesos. A maior parte da testosterona remanescente está ligada à albumina. Cerca de 2% permanecem livres e disponíveis para penetrar nas células, onde se ligam a receptores intracelulares.

METABOLISMO

Em muitos tecidos-alvo, a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona pela 5α-redutase. Nesses tecidos, a di-hidrotestosterona constitui o principal androgênio ativo. A conversão da testosterona em estradiol pela aromatase P450 também ocorre em alguns tecidos, inclusive no tecido adiposo, no fígado e no hipotálamo, onde pode ser importante na regulação da função gonádica.

A principal via de degradação da testosterona nos seres humanos ocorre no fígado, com redução da dupla ligação e da

cetona no anel A, conforme observado em outros esteroides com configuração Δ^4-cetona nesse anel. Tal processo causa a produção de substâncias inativas, como androsterona e etiocolanolona, que são então conjugadas e excretadas na urina.

A androstenediona, a desidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) também são produzidos em quantidades significativas nos seres humanos, embora a maior parte da síntese ocorra nas glândulas suprarrenais, e não nos testículos. Contribuem para o processo de maturação normal, sustentando outras alterações puberais dependentes de estrogênio no ser humano, primariamente o desenvolvimento dos pelos púbicos e axilares, além da maturação óssea. Conforme assinalado no Capítulo 39, alguns estudos sugerem que a DHEA e o DHEAS podem ter outros efeitos metabólicos e sobre o sistema nervoso central, prolongando a vida em coelhos. No homem, podem melhorar a sensação de bem-estar e inibir a aterosclerose. Em um estudo clínico controlado por placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a DHEA demonstrou alguns efeitos benéficos (ver "Androgênios suprarrenais", Capítulo 39). Os androgênios suprarrenais são, em grande parte, metabolizados da mesma forma que a testosterona. Ambos os esteroides — porém em particular a androstenediona — podem ser convertidos pelos tecidos periféricos em estrona em quantidades muito pequenas (1 a 5%). A enzima aromatase P450, que é responsável por essa conversão, também é encontrada no cérebro, e acredita-se que desempenhe um importante papel no desenvolvimento.

Efeitos fisiológicos

No homem normal, a testosterona ou seu metabólito ativo, a 5α-di-hidrotestosterona, são responsáveis pelas inúmeras alterações que ocorrem na puberdade. Além das propriedades gerais dos androgênios na promoção do crescimento dos tecidos corporais, esses hormônios são responsáveis pelo crescimento do pênis e da bolsa escrotal. As alterações na pele incluem o aparecimento dos pelos púbicos e axilares, assim como da barba. As glândulas sebáceas tornam-se mais ativas, e a pele tende a tornar-se mais espessa e mais oleosa. A laringe cresce, e as cordas vocais tornam-se mais espessas, resultando em uma voz de timbre mais grave. O crescimento do esqueleto é estimulado, com aceleração do fechamento das epífises. Outros efeitos são o crescimento da próstata e das glândulas seminais, o escurecimento da pele e o aumento da circulação cutânea. Os androgênios desempenham um importante papel na estimulação e na manutenção da função sexual no homem. Aumentam a massa corporal magra e estimulam o crescimento dos pelos corporais e a secreção de sebo. Os efeitos metabólicos consistem em redução das proteínas de ligação hormonal e outras proteínas transportadoras, bem como aumento da síntese hepática de fatores da coagulação, triglicerídeo lipase, α_1-antitripsina, haptoglobulina e ácido siálico. Além disso, estimulam a secreção renal de eritropoietina e diminuem os níveis de HDL.

Esteroides sintéticos com ações androgênicas e anabólicas

A testosterona, quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida. Todavia, é convertida, em grande parte, em metabólitos inativos, e apenas cerca de um sexto da dose administrada fica disponível na forma ativa. A testosterona pode ser administrada por via parenteral; neste caso, apresenta um tempo de absorção mais prolongado e maior atividade nas formas éster de propionato, enantato, undecanoato ou cipionato. Esses derivados são hidrolisados, liberando testosterona livre no local de injeção. Os derivados da testosterona alquilados na posição 17, como, por exemplo, a metiltestosterona e a fluoximesterona, são ativos quando administrados por via oral.

TABELA 40-5 Androgênios: preparações disponíveis e atividade androgênica:anabólica relativa em animais

Fármaco	Atividade androgênica anabólica
Testosterona	1:1
Cipionato de testosterona	1:1
Enantato de testosterona	1:1
Metiltestosterona	1:1
Fluoximesterona	1:2
Oximetolona	1:3
Oxandrolona	1:3 a 1:13
Decanoato de nandrolona	1:2,5 a 1:4

A testosterona e seus derivados têm sido utilizados em virtude de seus efeitos anabólicos, bem como no tratamento da deficiência de testosterona. Embora a testosterona e outros esteroides ativos conhecidos possam ser isolados na forma pura e medidos por peso, os ensaios biológicos ainda são utilizados na investigação de novos compostos. Em alguns desses estudos conduzidos em animais, os efeitos anabólicos do composto, medidos pelos efeitos tróficos sobre os músculos ou pela redução da excreção de nitrogênio, podem ser dissociados dos outros efeitos androgênicos. Isso levou à comercialização de compostos que se afirma terem atividade anabólica associada a efeitos androgênicos apenas fracos. Infelizmente, tal dissociação é menos pronunciada nos seres humanos do que nos animais utilizados para o teste (Tabela 40-5), e todos são poderosos androgênios.

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismo de ação

À semelhança de outros esteroides, a testosterona tem uma ação intracelular nas células-alvo. Na pele, na próstata, nas glândulas seminais e no epidídimo, a testosterona é convertida em 5α-di-hidrotestosterona pela 5α-redutase. Nesses tecidos, a di-hidrotestosterona constitui o androgênio dominante. A distribuição dessa enzima no feto é diferente e possui importantes implicações no desenvolvimento.

A testosterona e a di-hidrotestosterona ligam-se ao receptor de androgênio intracelular, desencadeando uma série de eventos semelhantes aos descritos sobre o estradiol e sobre a progesterona, levando ao crescimento, à diferenciação e à síntese de uma variedade de enzimas e de outras proteínas funcionais.

B. Efeitos

Na puberdade, os androgênios nos indivíduos do sexo masculino desencadeiam o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (ver anteriormente). No homem adulto, a testosterona em altas doses — quando administrada isoladamente — ou seus derivados suprimem a secreção de gonadotropinas e provocam certa atrofia do tecido intersticial e dos túbulos dos

TABELA 40-6 Preparações de androgênio para terapia de reposição

Fármaco	Via de administração	Dosagem
Metiltestosterona	Oral	25-50 mg/dia
	Sublingual (bucal)	5-10 mg/dia
Fluoximesterona	Oral	2-10 mg/dia
Enantato de testosterona	Intramuscular	Ver o texto
Cipionato de testosterona	Intramuscular	Ver o texto
Testosterona	Transdérmica	2,5-10 mg/dia
	Gel tópico (1%)	5-10 g/dia

testículos. Em virtude da necessidade de doses bastante grandes de androgênios para suprimir a secreção das gonadotropinas, foi postulado que a inibina, em associação com androgênios, é responsável pelo controle da secreção por retroalimentação. Nas mulheres, os androgênios são capazes de produzir alterações semelhantes às observadas em indivíduos do sexo masculino pré-puberais. Essas alterações consistem em crescimento dos pelos faciais e corporais, tonalidade mais grave da voz, aumento do clitóris, calvície frontal e musculatura proeminente. Os androgênios naturais estimulam a produção de eritrócitos.

A administração de androgênios diminui a excreção de nitrogênio na urina, indicando aumento da síntese de proteínas ou redução de sua degradação no corpo. Esse efeito é muito mais pronunciado nas mulheres e nas crianças do que nos homens normais.

Usos clínicos

A. Terapia de reposição com androgênios nos homens

Os androgênios são utilizados para repor ou aumentar a secreção endógena desses hormônios em homens hipogonádicos (Tabela 40-6). Mesmo na presença de deficiência hipofisária, os androgênios são usados em lugar das gonadotropinas, exceto quando se pretende obter uma espermatogênese normal. Em pacientes com hipopituitarismo, os androgênios não são incluídos no esquema de tratamento até a puberdade, quando são então instituídos em doses gradualmente crescentes para induzir o estirão do crescimento e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Nesses pacientes, a terapia deve ser iniciada com agentes de ação longa, como o enantato ou o cipionato de testosterona por via intramuscular, em doses de 50 mg, inicialmente a cada 4 semanas, a seguir a cada 3 e, por fim, a cada 2 semanas, sendo cada uma das mudanças efetuada a intervalos de 3 meses. Em seguida, aumenta-se a dose para 100 mg a cada 2 semanas, até o processo de maturação se completar. Por fim, a dose é substituída pela dose de reposição do adulto de 200 mg, a intervalos de 2 semanas.

O propionato de testosterona, apesar de potente, possui curta duração de ação e não é prático para uso prolongado. O undecanoato de testosterona pode ser administrado por via oral, utilizando grandes doses do esteroide, duas vezes ao dia (p. ex., 40 mg/dia); todavia, essa dose não é recomendada, visto que a administração oral de testosterona tem sido associada a tumores hepáticos. A testosterona também pode ser administrada por via transdérmica; existem discos cutâneos ou géis para aplicação na bolsa escrotal ou em outras áreas da pele. Em geral, são necessárias duas aplicações por dia para terapia de reposição. As pérolas (*pellets*) implantadas e outras preparações de ação longa estão sendo objeto de estudo. O desenvolvimento de policitemia ou de hipertensão pode exigir redução da dose.

B. Distúrbios ginecológicos

Em certas ocasiões, os androgênios são utilizados no tratamento de distúrbios ginecológicos; entretanto, os efeitos indesejáveis nas mulheres são tais, que esses hormônios precisam ser usados com muita cautela. Os androgênios têm sido prescritos para reduzir o ingurgitamento das mamas durante o período pós-parto, habitualmente em associação com estrogênios. Utiliza-se o danazol, um androgênio fraco, no tratamento da endometriose (ver anteriormente).

Algumas vezes, os androgênios são administrados em associação com estrogênios para terapia de reposição no período pós-menopausa, na tentativa de eliminar o sangramento endometrial que pode ocorrer quando se utilizam apenas estrogênios, bem como para aumentar a libido. Além disso, têm sido utilizados na quimioterapia de tumores de mama em mulheres na pré-menopausa.

C. Uso como agentes anabólicos proteicos

Os androgênios e esteroides anabólicos vêm sendo utilizados em associação a medidas dietéticas e exercícios na tentativa de reverter a perda de proteína após traumatismo, cirurgia ou imobilização prolongada, bem como em pacientes com doenças debilitantes.

D. Anemia

No passado, eram utilizadas grandes doses de androgênios no tratamento de anemias refratárias, como anemia aplásica, anemia de Fanconi, anemia falciforme, mielofibrose e anemias hemolíticas. A eritropoietina recombinante substituiu, em grande parte, os androgênios para tal finalidade.

E. Osteoporose

Os androgênios e os agentes anabólicos têm sido usados no tratamento da osteoporose, como única medicação ou em associação a estrogênios. Com exceção da terapia de substituição no hipogonadismo, os bifosfonatos substituíram, em grande parte, o uso dos androgênios para tal finalidade.

F. Uso como estimulantes do crescimento

Esses agentes vêm sendo utilizados para estimular o crescimento em meninos com puberdade tardia. Se os fármacos forem utilizados com cuidado, as crianças provavelmente devem alcançar a altura esperada do adulto. Se o tratamento for demasiado vigoroso, o paciente pode crescer rapidamente no início, porém não alcançar a estatura final prevista, devido ao fechamento acelerado das epífises. É difícil controlar adequadamente esse tipo de terapia, mesmo com exames radiográficos frequentes das epífises, visto que a ação dos hormônios sobre os centros epifisários pode prosseguir por muitos meses após a interrupção da terapia.

G. Uso abusivo de esteroides anabólicos e androgênios nos esportes

O uso de esteroides anabólicos por atletas recebeu atenção mundial. Muitos atletas e seus treinadores acreditam que os esteroides anabólicos — em doses 10 a 200 vezes maiores do que a produção fisiológica normal diária — aumentam a força e a agressividade, melhorando, assim, o desempenho competitivo. Tais efeitos foram demonstrados de modo inequívoco apenas em mulheres. Além disso, os efeitos colaterais desses fármacos tornam o seu uso claramente desaconselhável.

H. Envelhecimento

A produção de androgênios declina com a idade nos homens e pode contribuir para a diminuição da massa muscular, da força e da libido. Estudos preliminares de reposição androgênica em homens idosos com baixos níveis de androgênio mostram um aumento da massa corporal magra e do hematócrito, bem como uma diminuição da renovação óssea. Todavia, são necessários estudos de maior duração para avaliar a utilidade dessa terapia.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais desses compostos são causados, em grande parte, por suas ações masculinizantes, mais notáveis em mulheres e crianças pré-puberais. Nas mulheres, a administração de mais de 200 a 300 mg de testosterona por mês costuma estar associada à ocorrência de hirsutismo, acne, amenorreia, aumento do clitóris e timbre mais grave da voz. Esses efeitos podem ser observados mesmo com o uso de doses menores. Alguns dos esteroides androgênicos exercem atividade progestacional, e sua suspensão resulta em sangramento endometrial. Esses hormônios também alteram os lipídeos séricos e podem aumentar a suscetibilidade à doença aterosclerótica em mulheres.

Exceto em circunstâncias bastante excepcionais, os androgênios não devem ser usados em lactentes. Estudos recentes realizados em animais sugerem que a administração de androgênios no início da vida pode ter efeitos profundos sobre a maturação dos centros do sistema nervoso central que governam o desenvolvimento sexual, particularmente no sexo feminino. A administração desses fármacos a mulheres grávidas pode resultar em masculinização ou deficiência de masculinização da genitália externa do feto dos sexos feminino e masculino, respectivamente. Embora sejam menos pronunciados com os agentes anabólicos, os efeitos mencionados efetivamente ocorrem.

A retenção de sódio e o aparecimento de edema não são comuns, porém a sua ocorrência deve ser cuidadosamente investigada em pacientes com doença cardíaca e renal.

Os androgênios sintéticos e os agentes anabólicos são, em sua maioria, esteroides 17-alquil substituídos. A administração de fármacos com essa estrutura com frequência está associada a sinais de disfunção hepática. Em geral, a disfunção hepática surge no início do tratamento, sendo o seu grau proporcional à dose. Os níveis de bilirrubina podem aumentar até o aparecimento de icterícia clínica. A icterícia colestática é reversível com a suspensão da terapia, e não ocorrem alterações permanentes. Em homens de mais idade, pode-se verificar o desenvolvimento de hiperplasia prostática, causando retenção urinária.

A terapia de reposição nos homens pode causar acne, apneia do sono, eritrocitose, ginecomastia e azoospermia. A administração de doses suprafisiológicas de androgênios produz azoospermia e diminuição dos testículos, podendo a recuperação de ambos levar vários meses após a suspensão da terapia. Os androgênios alquilados, quando administrados em altas doses, podem produzir peliose hepática, colestase e insuficiência hepática. Diminuem os níveis plasmáticos de HDL e podem aumentar os de LDL. Foi também relatado o desenvolvimento de adenomas e carcinomas hepáticos. Os efeitos sobre o comportamento incluem dependência psicológica, aumento da agressividade e sintomas psicóticos.

Contraindicações e precauções

O uso de esteroides androgênicos está contraindicado para mulheres grávidas ou que podem engravidar durante o tratamento.

Os androgênios não devem ser administrados a homens com carcinoma de próstata ou de mama. Até que sejam adquiridos maiores conhecimentos acerca dos efeitos desses hormônios sobre o sistema nervoso central de crianças em desenvolvimento, deve-se evitar o seu uso em lactentes e crianças de pouca idade.

É necessário ter cautela especial ao se prescrever tais fármacos a crianças com o objetivo de produzir um estirão de crescimento. Na maioria dos pacientes, o uso de somatostatina é mais apropriado (ver Capítulo 37).

Deve-se ter cuidado na administração desses fármacos a pacientes que apresentam doença renal ou cardíaca, com predisposição à formação de edema. Se houver retenção de sódio e de água, ela responde à terapia diurética.

A terapia com metiltestosterona está associada a creatinúria, porém a importância desse achado não é conhecida.

Precaução: Foram relatados vários casos de carcinoma hepatocelular em pacientes com anemia aplásica tratados com androgênios anabólicos. Em lugar desses fármacos, devem-se utilizar eritropoietina e fatores de estimulação de colônias (ver Capítulo 33).

SUPRESSÃO ANDROGÊNICA E ANTIANDROGÊNIOS

SUPRESSÃO ANDROGÊNICA

O tratamento do carcinoma de próstata avançado com frequência exige orquiectomia ou grandes doses de estrogênio para reduzir o androgênio endógeno disponível. Os efeitos psicológicos da primeira e a ginecomastia produzida pelos estrogênios tornam ambas as abordagens inconvenientes. Conforme assinalado no Capítulo 37, os análogos do GnRH, como a gosserrelina, a nafarrelina, a busserrelina e o acetato de leuprolida, produzem supressão gonadal efetiva quando os níveis sanguíneos são contínuos, e não pulsáteis (ver Capítulo 37 e Figura 40-6).

ANTIANDROGÊNIOS

A utilidade potencial dos antiandrogênios no tratamento de pacientes que produzem quantidades excessivas de testosterona levou à investigação de fármacos efetivos, passíveis de uso para tal fim. Várias abordagens do problema, em particular a inibição da síntese e o antagonismo dos receptores, tiveram algum sucesso.

Inibidores da síntese de esteroides

O **cetoconazol**, usado primariamente no tratamento de doenças fúngicas, é um inibidor da síntese de esteroides gonadais e suprarrenais, conforme descrito no Capítulo 34. Não afeta a aromatase ovariana, porém reduz a atividade da aromatase da placenta humana. O cetoconazol desloca o estradiol e a di-hidrotestosterona da proteína de ligação dos hormônios sexuais *in vitro* e aumenta a razão estradiol:testosterona no plasma *in vivo* por meio de um mecanismo diferente. Todavia, não parece clinicamente útil para mulheres com níveis elevados de androgênios, em virtude da toxicidade associada ao uso prolongado da dose necessária de 400 a 800 mg/dia. O fármaco

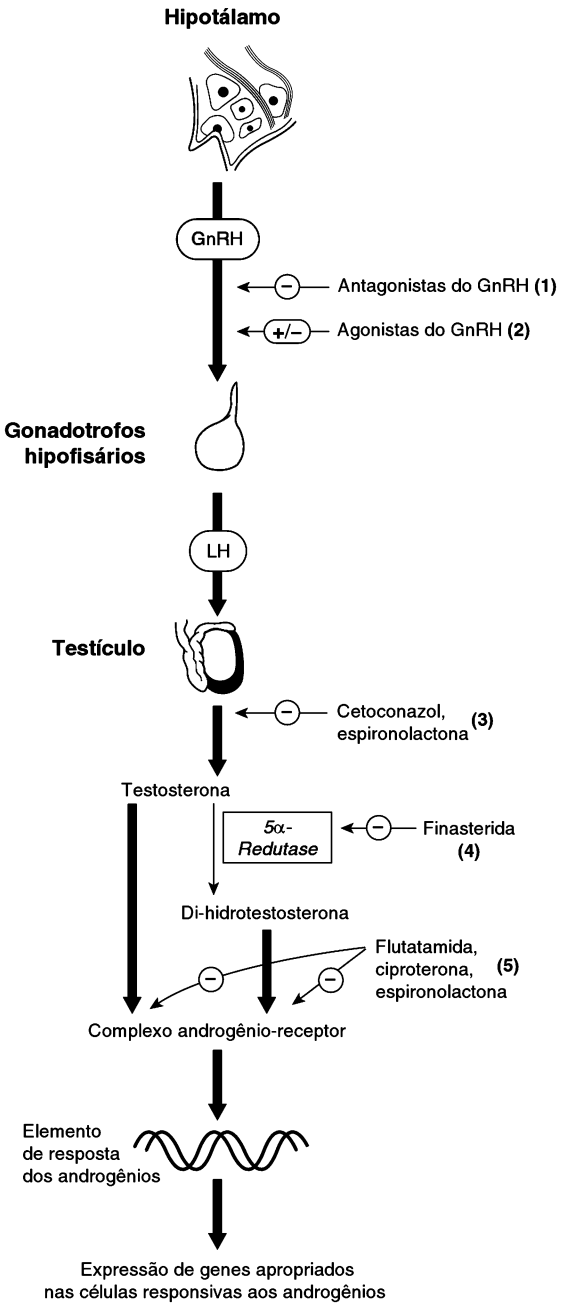


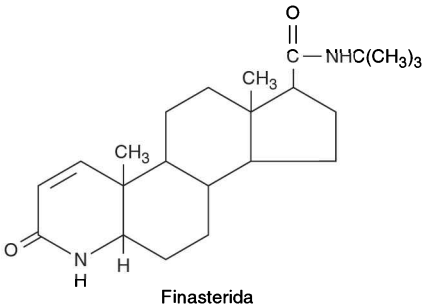
FIGURA 40-6 Controle da secreção e da atividade dos androgênios e alguns locais de ação dos antiandrogênios: (**1**) inibição competitiva dos receptores de GnRH; (**2**) estimulação (+, administração pulsátil) ou inibição por meio de dessensibilização dos receptores de GnRH (–, administração contínua); (**3**) síntese diminuída de testosterona no testículo; (**4**) síntese diminuída de di-hidrotestosterona pela inibição da 5α-redutase; (**5**) competição pela ligação aos receptores de androgênios no citosol.

também tem sido utilizado experimentalmente no tratamento do carcinoma de próstata, porém os resultados não foram alentadores. Os homens tratados com cetoconazol com frequência desenvolvem ginecomastia reversível durante o tratamento, que pode ocorrer em virtude do aumento demonstrado na razão estradiol:testosterona.

Conversão dos precursores esteroides em androgênios

Foram desenvolvidos diversos compostos que inibem a 17-hidroxilação da progesterona ou pregnenolona, impedindo, assim, a ação da enzima de clivagem da cadeia lateral e a consequente transformação desses precursores esteroides em androgênios ativos. Alguns desses compostos foram testados clinicamente, porém foram demasiado tóxicos para uso prolongado. Conforme assinalado no Capítulo 39, a **abiraterona**, um inibidor mais recente da 17-hidroxilase, pode demonstrar utilidade clínica.

Como a di-hidrotestosterona — mas não a testosterona — parece ser o androgênio essencial na próstata, os efeitos androgênicos nesse tecido, bem como em tecidos semelhantes dependentes de di-hidrotestosterona, podem ser reduzidos por um inibidor da 5α-redutase (Figura 40-6). A **finasterida**, um inibidor dessa enzima semelhante a um esteroide, é ativa por via oral e provoca redução dos níveis de di-hidrotestosterona, que começa dentro de 8 horas após a sua administração e perdura por cerca de 24 horas. A meia-vida é de cerca de 8 horas (mais prolongada em indivíduos idosos). São metabolizados 40 a 50% da dose; mais da metade é excretada nas fezes. Foi relatado que a finasterida é moderadamente efetiva na redução do tamanho da próstata em homens com hiperplasia prostática benigna, e o fármaco foi aprovado para essa indicação nos EUA. A dose é de 5 mg/dia. A **dutasterida** é um derivado esteroide semelhante, ativo por via oral, com início lento de ação e meia-vida muito mais longa do que a da finasterida. A dose é de 0,5 mg ao dia. Esses fármacos não foram aprovados para uso em mulheres ou crianças, embora a finasterida tenha sido usada com sucesso no tratamento do hirsutismo em mulheres e da calvície inicial em homens (1 mg/dia).

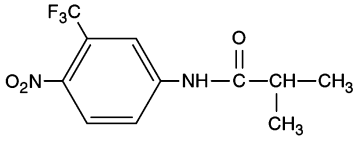


Finasterida

Inibidores dos receptores

A **ciproterona** e o **acetato de ciproterona** são antiandrogênios efetivos, que inibem a ação dos androgênios no orgão-alvo. O acetato exerce acentuado efeito progestacional, que suprime o aumento do LH e do FSH por retroalimentação, resultando em um efeito antiandrogênico mais efetivo. Esses compostos têm sido utilizados em mulheres para o tratamento do hirsutismo, bem como em homens para diminuir o impulso sexual excessivo, e estão sendo estudados para outras condições nas quais a redução dos efeitos androgênicos seria útil. O acetato de ciproterona, em uma dose de 2 mg/dia, administrada concomitantemente com um estrogênio, é usado no tratamento do hirsutismo em mulheres, duplicando-se a dose como contraceptivo; nos EUA, trata-se de um fármaco-órfão.

A **flutamida**, uma anilida substituída, é um potente antiandrogênio, que tem sido usado no tratamento do carcinoma de próstata. Apesar de não ser um esteroide, comporta-se como um antagonista competitivo no receptor de estrogênio. A flutamida é rapidamente metabolizada nos seres humanos. Com frequência, provoca ginecomastia leve (provavelmente por aumentar a produção testicular de estrogênio) e, em certas ocasiões, causa hepatotoxicidade discreta, porém reversível. A administração desse composto produz alguma melhoria na maioria dos pacientes com carcinoma de próstata que não receberam anteriormente terapia endócrina. Os estudos preliminares indicam que a flutamida também tem utilidade no tratamento do efeito androgênico excessivo em mulheres.



Flutamida

A **bicalutamida** e a **nilutamida** são potentes antiandrogênios ativos por via oral, que podem ser administrados em dose única diária e que são prescritos para pacientes com carcinoma de próstata metastático. Estudos realizados em pacientes com carcinoma de próstata indicam que esses agentes são bem tolerados. A bicalutamida é recomendada para uso em associação com um análogo do GnRH (para reduzir a exacerbação do tumor) e pode ter menos efeitos colaterais gastrintestinais do que a flutamida. É necessária uma dose de 150 a 200 mg/dia (quando utilizada isoladamente) para reduzir os níveis do antígeno prostático específico a valores obtidos com a castração; todavia, quando usada em associação a um análogo do GnRH, uma dose de 50 mg/dia pode ser adequada. A nilutamida está aprovada para uso após castração cirúrgica, em uma dose de 300 mg/dia durante 30 dias, seguida de 150 mg/dia.

A **espironolactona**, um inibidor competitivo da aldosterona (ver Capítulo 15), também compete com a di-hidrotestosterona pelos receptores de androgênio nos tecidos-alvo. Diminui também a atividade da 17α-hidroxilase, reduzindo os níveis plasmáticos de testosterona e de androstenediona. É prescrita em doses de 50 a 200 mg/dia no tratamento do hirsutismo em mulheres e parece tão efetiva quanto a finasterida, a flutamida ou a ciproterona nessa condição.

CONTRACEPÇÃO QUÍMICA EM HOMENS

Embora numerosos estudos tenham sido conduzidos, ainda não foi descoberto nenhum contraceptivo oral efetivo para homens. Por exemplo, vários androgênios, inclusive a testosterona e o enantato de testosterona, em uma dose de 400 mg por mês, produziram azoospermia em pelo menos metade dos homens tratados. Foram observadas reações adversas menores, como ginecomastia e acne. A testosterona em associação com o danazol foi bem tolerada, porém não é mais efetiva do que a testosterona isoladamente. Os androgênios em associação a uma progestina, como o acetato de medroxiprogesterona, tampouco tiveram maior eficácia. Entretanto, os estudos preliminares indicam que a administração intramuscular de 100 mg de enantato de testosterona por semana, com 500 mg de levonorgestrel ao dia, por via oral, pode produzir azoospermia em 94% dos homens.

O acetato de ciproterona, um agente muito potente como progestina e antiandrogênio, também provoca oligospermia; todavia, não produz contracepção confiável.

No momento, os hormônios hipofisários — e os potentes análogos antagonistas do GnRH — recebem maior atenção. Constatou-se que um antagonista do GnRH, em associação com testosterona, provoca azoospermia reversível em primatas não humanos.

GOSSIPOL

Foram conduzidos estudos clínicos extensos desse derivado da semente do algodão na China. Esse composto destrói elementos do epitélio seminífero, mas não altera significativamente a função endócrina do testículo.

Em estudos chineses, um grande número de homens foi tratado com 20 mg/dia de gossipol ou ácido acético de gossipol durante 2 meses, seguidos de uma dose de manutenção de 60 mg/semana. Com esse esquema, 99% dos homens apresentaram contagens de espermatozoides inferiores a 4 milhões/mL. Os dados preliminares indicam que a recuperação (normalização da contagem de espermatozoides) após a suspensão do gossipol tem mais probabilidade de ocorrer nos homens cujas contagens não caem para níveis extremamente baixos e quando a administração do fármaco não se estende por mais de 2 anos. O principal efeito adverso consiste em hipopotassemia, que pode levar à paralisia transitória. Em virtude de sua baixa eficácia e toxicidade significativa, o gossipol foi abandonado como candidato a contraceptivo masculino.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



ESTROGÊNIOS

Cipionato de estradiol em óleo
Parenteral: 5 mg/mL para injeção IM

Dietilestilbestrol
Oral: comprimidos de 50 mg
Parenteral: 0,25 g

Estradiol
Oral: comprimidos de 0,45; 0,5; 0,9; 1; 1,5; 1,8; 2 mg
Vaginal: creme de 0,1 mg/g, anel de 2 mg, comprimidos de 25 mcg

Estradiol transdérmico
Adesivo transdérmico: taxas de liberação de 0,014; 0,025; 0,0375; 0,05; 0,06; 0,075; 0,1 mg/dia
Tópico: emulsão de 2,5 mg/g; dose unitária de 0,75 mg/1,25 g

Estrogênios conjugados
Oral: comprimidos de 0,3; 0,45; 0,625; 0,9; 1,25 mg
Parenteral: 25 mg/5 mL para injeção IM, IV
Vaginal: creme com 0,625 mg/g

Estrogênios esterificados
Oral: comprimidos de 0,3; 0,45; 0,625; 0,9; 1,25; 2,5 mg

Estrona
Oral: comprimidos de 0,3; 0,625; 1,25; 2,5 mg

Estropipato
Oral: comprimidos de 0,626; 1,25; 2,5; 5 mg
Vaginal: cremes de 1,5 mg/g

Valerato de estradiol em óleo
Parenteral: 10, 20, 40 mg/mL para injeção IM

PROGESTINAS

Acetato de medroxiprogesterona
Oral: comprimidos de 2,5; 5, 10 mg
Parenteral: 150, 400 mg/mL para injeção IM

Acetato de megestrol
Oral: comprimidos de 20, 40 mg; suspensão de 40, 125 mg/mL

Acetato de noretindrona
Oral: comprimidos de 5 mg

Levonorgestrel
Kit para implante subcutâneo: 6 cápsulas de 36 mg cada uma
Sistema intrauterino: 52 mg

Progesterona
Oral: cápsulas de 100, 200 mg
Parenteral: 50 mg/mL para óleo em injeção IM
Sistema contraceptivo intrauterino: 38 mg em silicone
Tópico: gel vaginal a 4, 8%, aplicação de 100 mg

ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS

Cipionato de testosterona em óleo
Parenteral: 100, 200 mg/mL para injeção IM

Decanoato de nandrolona
Parenteral: 100, 200 mg/mL em óleo para injeção

Enantato de testosterona em óleo
Parenteral: 200 mg/mL para injeção IM

Fluoximesterona
Oral: comprimidos de 10 mg

Metiltestosterona
Oral: comprimidos de 10, 25 mg; cápsulas de 10 mg; comprimidos bucais de 10 mg

Oxandrolona
Oral: comprimidos de 2,5; 10 mg

Oximetolona
Oral: comprimidos de 50 mg

***Pellets* de testosterona**
Parenteral: 75 mg/*pellet* para injeção parenteral (não IV)

Sistema transdérmico de testosterona
Disco: taxa de liberação de 2,5; 5 mg/24 h
Gel: 1%

Testosterona
Sistema bucal: 30 mg

ANTAGONISTAS E INIBIDORES

Ver também Cap. 37

Anastrozol
Oral: comprimidos de 1 mg

Bicalutamida
Oral: comprimidos de 50 mg

Clomifeno
Oral: comprimidos de 50 mg

Danazol
Oral: cápsulas de 50, 100, 200 mg

Dutasterida
Oral: comprimidos de 0,5 mg

Exemestano
Oral: comprimidos de 25 mg

Finasterida
Oral: comprimidos de 1 mg; comprimidos de 5 mg

Flutamida
Oral: cápsulas de 125 mg

Fulvestranto
Parenteral: 50 mg/mL para injeção IM

Letrozol
Oral: comprimidos de 2,5 mg

Mifepristona
Oral: comprimidos de 200 mg

Nilutamida
Oral: comprimidos de 50, 150 mg

Raloxifeno
Oral: comprimidos de 60 mg

Tamoxifeno
Oral: comprimidos de 10, 20 mg; solução oral de 10 mg/5 mL

Toremifeno
Oral: comprimidos de 60 mg

[1] Os anticoncepcionais orais estão relacionados na Tabela 40-3.

REFERÊNCIAS

Acconcia F et al.: Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: Regulation by 17beta-estradiol. Mol Biol Cell 2005; 16:231.

Anderson GL et al. for the Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004;291:1701.

Bacopoulou F, Greydanus DE, Chrousos GP: Reproductive and contraceptive issues in chronically ill adolescents. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010;15:389.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP: Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity. Endocr Rev 1996; 17:221.

Basaria S et al.: Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010;363:109.

Baulieu E-E: Contragestion and other clinical applications of RU 486, an antiprogesterone at the receptor. Science 1989;245:1351.

Bechlioulis A et al.: Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1199.

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M: Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190 (Suppl 4):S5.

Chlebowski RT et al.: Estrogen plus progestin and breast cancer. Incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 2010;304:1684.

Chrousos GP: Perspective: Stress and sex vs. immunity and inflammation. Science Signaling 2010;3:e36.

Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. Ann Intern Med 1998;129:229.

Diamanti-Kandarakis E et al.: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007;18:280.

Gomes MPV, Deitcher SR: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: A clinical review. Arch Intern Med 2004;164:1965.

Hall JM, McDonnell DP, Korach KS: Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. Mol Endocrinol 2002;16:469.

Harman SM et al.: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724.

Kalantaridou S, Chrousos GP: Monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481.

Kalantaridou S et al.: Premature ovarian failure, endothelial dysfunction, and estrogen-progesterone replacement. Trends Endocrinol Metab 2006; 17:101.

Kalantaridou SN et al.: Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3907.

Kanaka-Gantenbein C et al.: Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. Prog Brain Res 2010;182C:161.

Manson JE et al.: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523.

Merke DP et al.: Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320.

Mooradian AD, Morley JD, Korenman SG: Biological action of androgens. Endocr Rev 1987;8:1.

Naka KK et al.: Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. Fertil Steril 2011;95:203.

Price VH: Treatment of hair loss. N Engl J Med 1999;341:964.

Rossouw JE et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321.

Smith RE: A review of selective estrogen receptor modulators in national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. Semin Oncol 2003;30(Suppl 16):4.

Snyder PJ et al.: Effect of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2670.

US Preventive Services Task Force: Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women. Ann Intern Med 2005;142:855.

Wehrmacher WH, Messmore H: Women's Health Initiative is fundamentally flawed. Gend Med 2005;2:4.

Weisberg E: Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Is contraceptive failure the result? Clin Pharmacokinet 1999; 36:309.

Young NR et al.: Body composition and muscle strength in healthy men receiving T enanthate for contraception. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1028.

Zandi PP et al.: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. JAMA 2002;288:2123

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente deve ser orientada no sentido de iniciar a terapia diária com estradiol transdérmico (100 mcg/dia), em associação a progesterona natural oral (200 mg/dia) nos últimos 12 dias de cada ciclo de 28 dias. Com esse esquema, os sintomas devem desaparecer, normalizando-se o sangramento uterino. Além disso, a paciente deve ser aconselhada a praticar exercícios físicos adequados e a aumentar a ingestão de cálcio e de vitamina D como tratamento para a osteoporose.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

41

Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos

Martha S. Nolte Kennedy, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher hispânica de 56 anos de idade procura um médico com queixas de fadiga, aumento da sede, micção frequente e intolerância ao exercício com falta de ar, de muitos meses de duração. Ela não tem procurado assistência médica regular e não tem conhecimento de nenhum problema clínico. A história familiar é significativa pela ocorrência de obesidade, diabetes, pressão arterial elevada e doença da artéria coronária em ambos os pais e irmãos. Não utiliza nenhuma medicação. Cinco dos seis filhos nasceram com peso acima de 4 kg. O exame físico revela IMC (índice de massa corporal) de 34, pressão arterial de 150/90 mmHg e evidências de neuropatia periférica discreta. Os exames laboratoriais revelam um nível de glicemia aleatório de 261 mg/dL, confirmado com a determinação da glicose plasmática em jejum de 192 mg/dL. O painel de lipídeos em jejum revela colesterol total de 264 mg/dL, triglicerídeos de 255 mg/dL, lipoproteínas de alta densidade de 43 mg/dL e de baixa densidade de 170 mg/dL. Que tipo de diabetes essa mulher tem? Que outras avaliações devem ser obtidas? Como se trata esse caso de diabetes?

O PÂNCREAS ENDÓCRINO

No indivíduo adulto, o pâncreas endócrino consiste em aproximadamente um milhão de ilhotas de Langerhans distribuídas por toda a glândula. No interior das ilhotas, existem pelo menos quatro tipos de células produtoras de hormônios (Tabela 41-1). Os produtos hormonais incluem a **insulina**, o hormônio anabólico e de armazenamento do organismo; o **polipeptídeo amiloide das ilhotas** (**IAPP** [*islet amyloyd polypeptide*] ou **amilina**), que modula o apetite, o esvaziamento gástrico e a secreção de glucagon e insulina; o **glucagon**, o fator hiperglicemiante que mobiliza as reservas de glicogênio; a **somatostatina**, um inibidor universal das células secretoras; a **gastrina**, que estimula a secreção de ácido gástrico, e o **peptídeo pancreático**, uma pequena proteína que facilita os processos digestivos por um mecanismo ainda não esclarecido.

O **diabetes melito** é definido por níveis elevados de glicemia associados a uma secreção pancreática de insulina inadequada ou ausente, com ou sem comprometimento concomitante da ação da insulina. Na atualidade, os estados mórbidos subjacentes ao diagnóstico de diabetes melito são classificados em quatro categorias: tipo 1, *diabetes insulino-dependente*; tipo 2, *diabetes não insulino-dependente*; tipo 3, *outro*; tipo 4, *diabetes melito gestacional* (Expert Commitee, 2003).

Diabetes melito tipo 1

O diabetes tipo 1 caracteriza-se basicamente pela destruição seletiva das células β (células B) e por deficiência *grave* ou *absoluta* de insulina. O diabetes tipo 1 é ainda subdividido em causas imune e idiopática. A forma imune representa a mais comum de diabetes tipo 1. Embora os pacientes tenham, em sua maioria, menos de 30 anos por ocasião do diagnóstico, o início da doença pode ocorrer em qualquer idade. O diabetes tipo 1 é encontrado em todos os grupos étnicos, porém observa-se a maior incidência em pessoas da Europa setentrional e da Sardenha. A suscetibilidade parece envolver uma ligação genética multifatorial, porém apenas 10 a 15% dos pacientes apresentam história familiar positiva.

Nos indivíduos com diabetes tipo 1, a terapia de reposição com insulina é necessária para manutenção da vida. A insulina farmacológica é administrada por injeção no tecido subcutâneo, utilizando-se um dispositivo de injeção manual ou uma bomba de insulina que infunde continuamente insulina sob a pele. A interrupção da terapia de reposição com insulina pode comportar risco de vida e resultar em **cetoacidose diabética** ou morte. A cetoacidose diabética é causada pela presença insuficiente ou ausência de insulina e resulta da liberação excessiva de ácidos graxos, com formação subsequente de níveis tóxicos de cetoácidos.

TABELA 41-1 Células das ilhotas pancreáticas e seus produtos secretores

Tipos de células	Porcentagem aproximada de massa das ilhotas	Produtos secretores
Célula alfa (A)	20	Glucagon, proglucagon
Célula beta (B)	75	Insulina, peptídeo C, proinsulina, amilina
Célula delta (D)	3-5	Somatostatina
Célula G	1	Gastrina
Célula F (célula PP)[1]	1	Polipeptídeo pancreático (PP)

[1] No interior dos lóbulos pancreáticos ricos em polipeptídeos das ilhotas do adulto, localizadas apenas na porção posterior da cabeça do pâncreas humano, as células secretoras de glucagon são escassas (< 0,5%), enquanto as células F compreendem até 80%.

Diabetes melito tipo 2

O diabetes tipo 2 caracteriza-se por resistência dos tecidos à ação da insulina, com deficiência *relativa* na secreção do hormônio. O indivíduo pode apresentar maior resistência ou maior deficiência de células beta, e as anormalidades podem ser discretas ou graves. Embora a insulina seja produzida pelas células beta nesses pacientes, o hormônio é inadequado para superar a resistência, e ocorre elevação do nível de glicemia. O comprometimento da ação da insulina também afeta o metabolismo dos lipídeos, resultando em aumento do fluxo de ácidos graxos livres e do nível de triglicerídeo e, de modo recíproco, em baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Os indivíduos portadores de diabetes tipo 2 talvez não necessitem de insulina para sobreviver; entretanto, 30% ou mais beneficiam-se da insulinoterapia para controlar a glicemia. É provável que 10 a 20% dos indivíduos com diagnóstico inicial de diabetes tipo 2 tenham, na verdade, ambos os tipos, 1 e 2, ou sejam portadores do tipo 1 lentamente progressivo, denominado diabetes autoimune latente do adulto (DALA), exigindo, por fim, uma reposição integral de insulina. Embora, pacientes com diabetes tipo 2 habitualmente não desenvolvam cetose, pode ocorrer cetoacidose em situações de estresse, como infecção ou uso de medicações que aumentam a resistência, como, por exemplo, corticosteroides. Nos indivíduos com diabetes tipo 2 sem tratamento ou controlado de modo inadequado, a desidratação pode levar a uma condição potencialmente fatal, denominada **coma hiperosmolar não cetótico**. Nessa condição, o nível de glicemia alcança de 6 a 20 vezes os valores de referência, e o indivíduo apresenta alteração do estado mental ou perda da consciência. Tal condição exige assistência médica urgente e reidratação.

Diabetes melito tipo 3

A designação tipo 3 refere-se a múltiplas outras causas específicas de elevação da glicemia: pancreatectomia, pancreatite, doenças não pancreáticas, terapia farmacológica, etc. Para uma lista detalhada, o leitor deve consultar a referência Expert Committee, 2003.

Diabetes melito tipo 4

O diabetes gestacional (DMG) é definido como qualquer anormalidade dos níveis de glicose observada pela primeira vez durante a gravidez. Nos EUA, o diabetes gestacional é diagnosticado em cerca de 7% de todas as gestações. Durante a gravidez, a placenta e os hormônios placentários criam uma resistência à insulina, que se torna mais pronunciada no último trimestre. Recomenda-se uma avaliação do risco de diabetes por ocasião da primeira visita pré-natal. As mulheres de alto risco devem ser imediatamente submetidas a triagem. Nas mulheres que correm menor risco, a triagem pode ser adiada até 24 a 28 semanas de gestação.

■ INSULINA

Química

A insulina é uma pequena proteína com peso molecular de 5.808 nos seres humanos. Contém 51 aminoácidos dispostos em duas cadeias (A e B) unidas por pontes de dissulfeto; existem diferenças nos aminoácidos de ambas as cadeias de acordo com a espécie. A proinsulina, uma longa molécula proteica de cadeia simples, é processada no interior do aparelho de Golgi das células beta e armazenada em grânulos, onde é hidrolisada em insulina e em um segmento de conexão residual denominado peptídeo C, por meio de remoção de quatro aminoácidos (Figura 41-1).

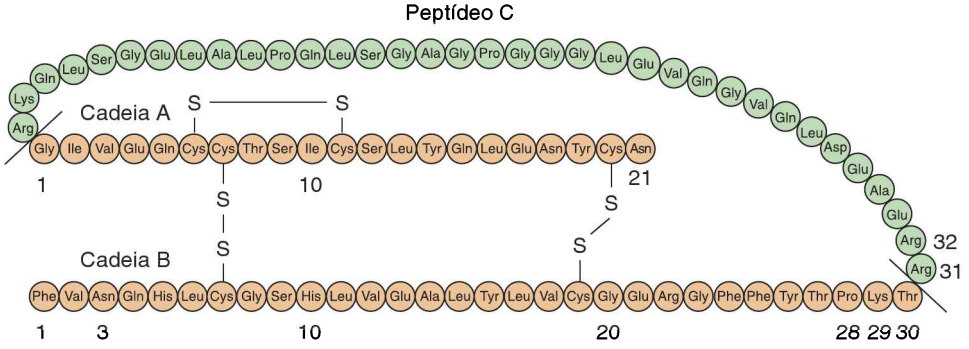


FIGURA 41-1 Estrutura da proinsulina humana (peptídeo C e cadeias A e B) e da insulina. A insulina é mostrada na forma de cadeias peptídicas sombreadas (cor de laranja), A e B. As diferenças nas cadeias A e B e as modificações de aminoácidos para os análogos da insulina de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) e os análogos de insulina de ação longa (glargina e detemir) são discutidas no texto.

A insulina e o peptídeo C são secretados em quantidades equimolares em resposta a todos os secretagogos de insulina; ocorre também liberação de uma pequena quantidade de proinsulina não processada ou parcialmente hidrolisada. Enquanto a proinsulina exibe alguma ação hipoglicemiante discreta, o peptídeo C não desempenha função fisiológica conhecida. Os grânulos no interior das células beta armazenam a insulina nas formas de cristais que consistem em dois átomos de zinco e seis moléculas de insulina. O pâncreas humano contém até 8 mg de insulina, representando aproximadamente 200 unidades biológicas. Originalmente, a unidade era definida com base na atividade hipoglicemiante da insulina em coelhos. Com o aprimoramento das técnicas de purificação, a unidade é hoje definida com base no peso, e os padrões atuais de insulina utilizados para fins de dosagem contêm 28 unidades por miligrama.

Secreção da insulina

A insulina é liberada das células beta do pâncreas em baixa taxa no estado basal e em uma taxa estimulada muito mais alta em resposta a uma variedade de estímulos, em particular a glicose. São também conhecidos outros estimulantes, como outros açúcares (p. ex., manose), aminoácidos (particularmente aminoácidos gliconeogênicos, p. ex., leucina, arginina), hormônios como o polipeptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1), polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), glucagon, colecistocinina, altas concentrações de ácidos graxos e atividade simpática β-adrenérgica. Os fármacos estimulantes incluem as sulfonilureias, meglitinida e nateglinida, isoproterenol e acetilcolina. Os sinais inibitórios consistem em hormônios, inclusive a própria insulina e leptina, atividade simpática α adrenérgica, elevação crônica da glicose e baixas concentrações de ácidos graxos. Os fármacos inibitórios incluem diazóxido, fenitoína, vimblastina e colchicina.

A Figura 41-2 fornece um esquema do mecanismo de liberação estimulada de insulina. Conforme ilustrado, a hiperglicemia resulta em aumento dos níveis intracelulares de ATP, que fecham os canais de potássio dependentes de ATP. A diminuição do efluxo de potássio resulta de despolarização da célula beta e abertura dos canais de cálcio regulados por voltagem. O consequente aumento do cálcio intracelular desencadeia a secreção do hormônio. Certos aspectos desse mecanismo são explorados pelo grupo de fármacos secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglinitidas e D-fenilalanina).

Degradação da insulina

O fígado e os rins são os dois principais órgãos que removem a insulina da circulação. Normalmente, o fígado depura cerca de 60% da insulina circulante liberada pelo pâncreas, em virtude de sua localização como sítio terminal do fluxo sanguíneo da veia porta, enquanto os rins removem 35 a 40% do hormônio endógeno. Entretanto, em diabéticos tratados com insulina, que recebem injeções subcutâneas do hormônio, essa relação é invertida, de modo que até 60% da insulina exógena são depurados pelo rim, enquanto o fígado não remove mais do que 30 a 40%. A meia-vida da insulina circulante é de 3 a 5 minutos.

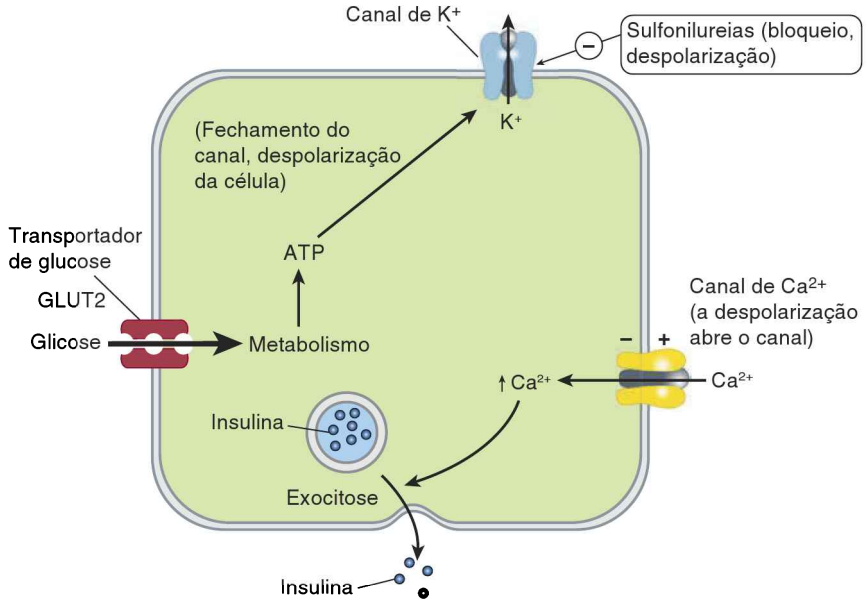


FIGURA 41-2 Modelo de controle da liberação de insulina da célula beta do pâncreas pela glicose e pelas sulfonilureias. Na célula em repouso com níveis normais (baixos) de ATP, o potássio sofre difusão ao longo de seu gradiente de concentração através dos canais de potássio regulados pelo ATP, mantendo o potencial intracelular em um nível negativo totalmente polarizado. A liberação de insulina é mínima. Se houver elevação dos níveis de glicose, a produção de ATP aumenta, ocorre fechamento dos canais de potássio, e as células sofrem despolarização. Conforme observado no músculo e no nervo, os canais de cálcio regulados por voltagem abrem-se em resposta à despolarização, possibilitando a entrada de mais cálcio dentro da célula. O aumento de cálcio intracelular resulta em secreção aumentada de insulina. Os secretagogos da insulina fecham os canais de potássio dependentes de ATP, com consequente despolarização da membrana e aumento da liberação de insulina por meio do mesmo mecanismo. (Modificada e reproduzida, com autorização, de *Basic & Clinical Endocrinology*, 4th ed. Greenspan F, Baxter JD [editors]: originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyrigth © 1994 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Insulina circulante

São encontrados níveis basais de insulina de 5 a 15 μU/mL (30 a 90 pmol/L) nos indivíduos normais, com elevação máxima para 60 a 90 μU/mL (360 a 540 pmol/L) durante as refeições.

Receptor de insulina

Após a sua entrada na circulação, a insulina sofre difusão nos tecidos, onde se liga a receptores especializados presentes nas membranas na maioria dos tecidos. As respostas biológicas promovidas por esses complexos de insulina-receptor foram identificadas nos tecidos-alvo primários, isto é, no fígado, no músculo e no tecido adiposo. Os receptores ligam-se à insulina com alta especificidade e afinidade, em quantidades da ordem de picomolares. O receptor integral de insulina consiste em dois heterodímeros ligados de modo covalente, contendo, cada um, uma subunidade α, que é totalmente extracelular e constitui o sítio de reconhecimento, e uma subunidade β, que se estende pela membrana (Figura 41-3). A subunidade β contém uma tirosinocinase. A ligação de uma molécula de insulina às subunidades α na superfície externa da célula ativa o receptor e, por meio de uma mudança de conformação, determina a estreita aproximação das alças catalíticas das subunidades β citoplasmáticas opostas. Esse processo facilita a fosforilação mútua de resíduos de tirosina nas subunidades β e a atividade de tirosinocinase dirigida às proteínas citoplasmáticas.

As primeiras proteínas a serem fosforiladas pelas tirosinocinases ativadas do receptor incluem as de atracagem, os substratos do receptor de insulina (IRS). Após a fosforilação da tirosina em vários sítios críticos, as moléculas de IRS ligam-se a outras cinases — particularmente a fosfatidilinositol-3-cinase — e as ativam, resultando em mais fosforilações. De modo alternativo, ligam-se a uma proteína adaptadora, como a de ligação do receptor de fatores de crescimento 2, que traduz o sinal da insulina em um fator de liberação de nucleotídeo de guanina, que finalmente ativa a proteína de ligação do GTP, ras, e o sistema de proteinocinases ativadas por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). As tirosinocinases particulares fosforiladas por IRS apresentam especificidade de ligação a moléculas distais, com base em suas sequências de 4 a 5 aminoácidos circundantes ou modelos que reconhecem domínios específicos de homologia Src 2 (SH2) na outra proteína. Essa rede de fosforilações dentro da célula representa o segundo mensageiro da insulina e resulta em múltiplos efeitos, inclusive translocações de transportadores da glicose (particularmente GLUT 4, Tabela 41-2), para a membrana celular com consequente aumento da captação de glicose, e aumento da atividade da glicogênio-sintase e da formação de glicogênio, múltiplos efeitos sobre a síntese de proteína, lipólise e lipogênese, e ativação de fatores de transcrição, que aumentam a síntese de DNA e o crescimento e a divisão das células.

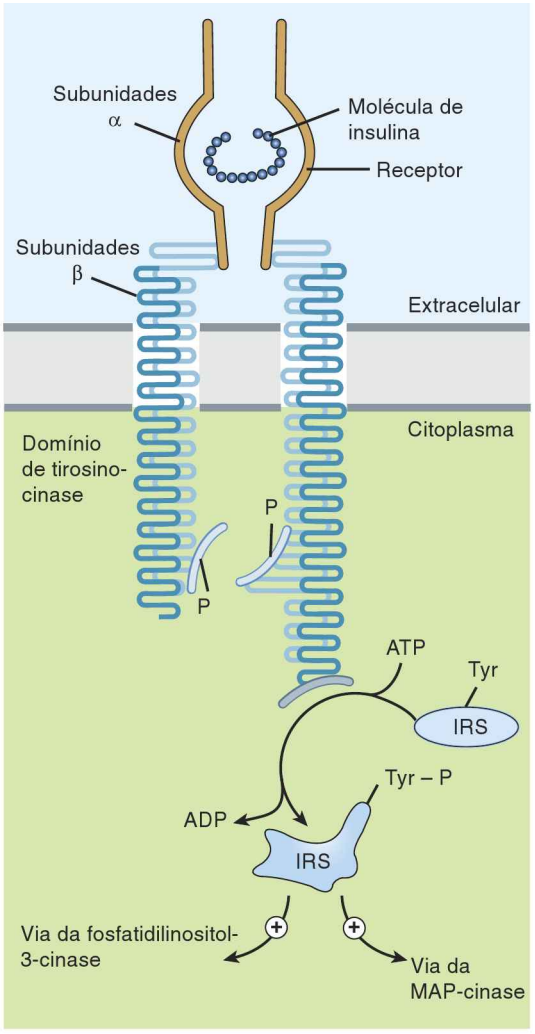


FIGURA 41-3 Diagrama esquemático do heterodímero do receptor de insulina no estado ativado. IRS, substrato do receptor de insulina; MAP, proteína ativada por mitógeno; P, fosfato; Tyr, tirosina.

Vários agentes hormonais (p. ex., glicocorticoides) diminuem a afinidade dos receptores de insulina pelo hormônio; o hormônio do crescimento em excesso aumenta um pouco essa afinidade. A fosforilação aberrante da serina e da treonina das subunidades β do receptor de insulina ou das moléculas de

TABELA 41-2 Transportadores da glicose

Transportador	Tecidos	K_m da glicose (mmol/L)	Função
GLUT 1	Todos os tecidos, particularmente os eritrócitos e o cérebro	1-2	Captação basal de glicose; transporte através da barreira hematoencefálica
GLUT2	Células beta do pâncreas; fígado; rins; intestino	15-20	Regulação da liberação de insulina, outros aspectos da homeostasia da glicose
GLUT 3	Cérebro, placenta	< 1	Captação em neurônios, outros tecidos
GLUT 4	Músculo, tecido adiposo	≈ 5	Captação da glicose mediada pela insulina
GLUT 5	Intestino, rim	1-2	Absorção de frutose

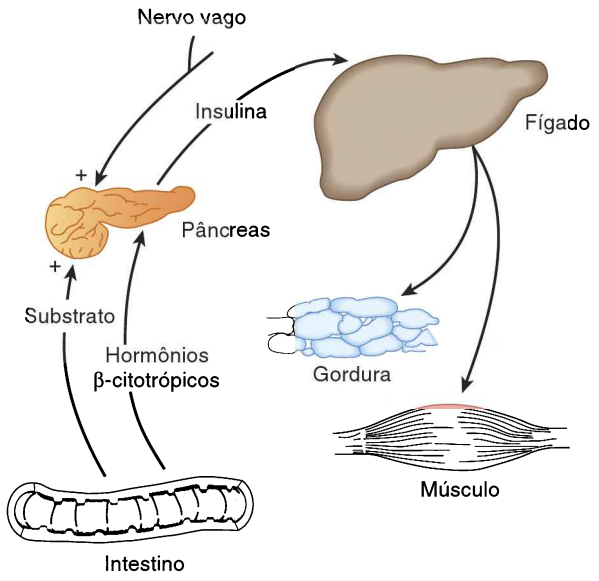


FIGURA 41-4 A insulina promove a síntese (a partir de nutrientes circulantes) e o armazenamento de glicogênio, triglicerídeos e proteínas em seus principais tecidos-alvo: o fígado, o tecido adiposo e o músculo. A liberação de insulina pelo pâncreas é estimulada por níveis aumentados de insulina, incretina e estimulação nervosa vagal e outros fatores (ver o texto).

IRS pode resultar em resistência à insulina e infrarregulação do receptor funcional.

Efeitos da insulina sobre seus alvos

A insulina promove o armazenamento de gordura e de glicose (ambas fontes de energia) no interior das células-alvo especializadas (Figura 41-4) e influencia o crescimento celular e as funções metabólicas de uma ampla variedade de tecidos (Tabela 41-3).

TABELA 41-3 Efeitos endócrinos da insulina

Efeito sobre o fígado:
Reversão das características catabólicas da deficiência de insulina
Inibe a glicogenólise
Inibe a conversão dos ácidos graxos e aminoácidos em cetoácidos
Inibe a conversão dos aminoácidos em glicose
Ação anabólica
Promove o armazenamento da glicose na forma de glicogênio (induz a glicocinase e a glicogênio-sintase, inibe a fosforilase)
Aumenta a síntese de triglicerídeos e a formação de lipoproteínas de densidade muito baixa
Efeitos sobre o músculo:
Aumento da síntese de proteínas
Aumenta o transporte de aminoácidos
Aumenta a síntese ribossômica de proteínas
Aumento da síntese de glicogênio
Aumenta o transporte de glicose
Induz a glicogênio-sintase e inibe a fosforilase
Efeitos sobre o tecido adiposo:
Aumento do armazenamento de triglicerídeos
A lipoproteína lipase é induzida e ativada pela insulina, hidrolisando triglicerídeos a partir de lipoproteínas
O transporte de glicose para dentro da célula fornece fosfato de glicerol, possibilitando a esterificação de ácidos graxos supridos pelo transporte de lipoproteínas
A lipase intracelular é inibida pela insulina

Característica das preparações de insulina disponíveis

As preparações de insulina comerciais diferem em diversos aspectos, como diferenças nas técnicas de produção por DNA recombinante, sequência de aminoácidos, concentração, solubilidade e tempo de início e duração de sua ação biológica.

A. Principais tipos e duração de ação das preparações de insulina

Há quatro tipos principais de insulina injetáveis: (1) de ação rápida, com início muito rápido e duração curta; (2) de ação curta, com início rápido; (3) de ação intermediária; (4) de ação longa, com início lento (Figura 41-5, Tabela 41-4). As insulinas de ação rápida e de ação curta injetáveis são apresentadas na forma de soluções transparentes em pH neutro e contêm pequenas quantidades de zinco para melhorar a sua estabilidade e o prazo de validade. As insulinas NPH de ação intermediária injetáveis foram modificadas para se obter uma ação prolongada e são apresentadas na forma de suspensão turva em pH neutro, com protamina em tampão de fosfato (insulina com protamina neutra Hagedorn [NPH]). A insulina glargina e a detemir são solúveis e transparentes de ação longa.

A meta da insulinoterapia por via subcutânea consiste em reproduzir a secreção fisiológica normal de insulina e repor a insulina basal (noturna, em jejum e entre as refeições), bem como a insulina em bolo ou prandial (durante as refeições). Uma reprodução exata do perfil normal de glicemia não é tecnicamente possível, devido às limitações inerentes na administração subcutânea de insulina. Em geral, os esquemas atuais usam análogos de insulina, em virtude de sua ação mais previsível. A terapia intensiva ("controle rigoroso") procura restaurar os valores de glicemia a valores quase normais durante o dia e, ao mesmo tempo, minimizar o risco de hipoglicemia.

Os esquemas intensivos envolvendo injeções diárias múltiplas (IDM) utilizam análogos da insulina de ação longa para proporcionar uma cobertura basal, enquanto os análogos de insulina de ação rápida suprem as necessidades nas horas das refeições. Estas últimas insulinas são administradas como doses suplementares para corrigir a hiperglicemia transitória. O esquema mais aprimorado de insulina administra análogos de insulina de ação rápida por meio de um dispositivo de infusão contínua por via subcutânea. A terapia convencional consiste em injeções de misturas de insulinas de ação rápida ou curta e de ação intermediária em doses fracionadas.

***1. Insulina de ação rápida* —** Há, no comércio, de três análogos de insulina de ação rápida — a **lispro**, a **asparte** e a **glulisina**. As insulinas de ação rápida permitem uma reposição prandial mais fisiológica de insulina, em virtude de seu rápido início de ação e ação máxima precoce, que simulam melhor a

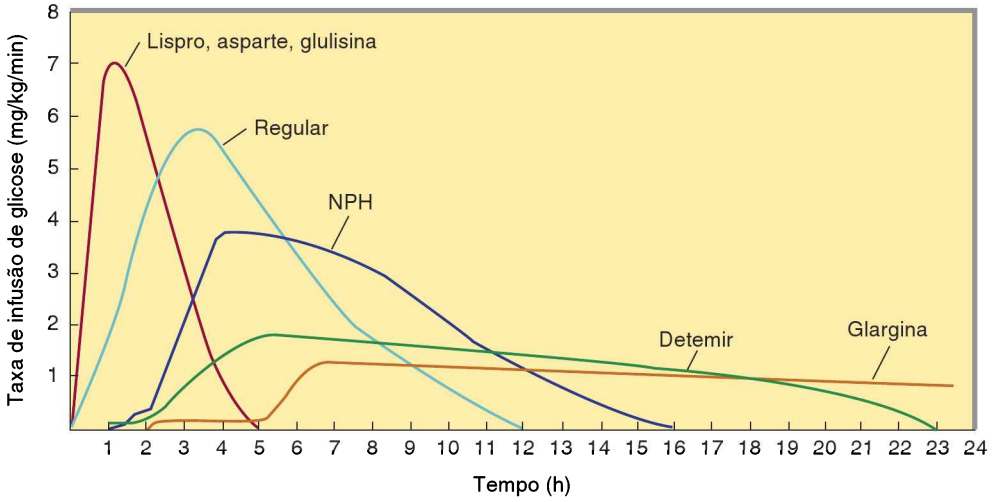


FIGURA 41-5 Extensão e duração de ação de vários tipos de insulina, conforme indicado pelas taxas de infusão de glicose (mg/kg/min) necessárias para se manter uma concentração constante de glicose. As ações duram o indicado para uma dose média de 0,2 a 0,3 U/kg. A duração da insulina regular e da NPH aumenta consideravelmente quando se aumenta a dose.

secreção prandial normal de insulina endógena do que a insulina regular. Além disso, têm o benefício adicional de permitir a administração de insulina imediatamente antes da refeição, sem sacrificar o controle da glicose. Sua ação raramente passa de 4 a 5 horas, o que diminui o risco de hipoglicemia pós-prandial. As insulinas de ação rápida injetáveis exibem a menor variabilidade de absorção (aproximadamente 5%) de todas as insulinas comerciais disponíveis (em comparação com 25% para a insulina regular e 25 a mais de 50% para as formulações do análogo de ação longa e insulina intermediária, respectivamente). Constituem as preferidas para uso em dispositivos de infusão contínua de insulina subcutânea.

TABELA 41-4 Algumas preparações de insulina disponíveis nos EUA[1]

Preparação	Espécie de origem	Concentração
Insulinas de ação rápida		
Insulina lispro, Humalog (Lilly)	Análoga humana	100 U
Insulina asparte, Novolog (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulina glulisina, Apidra (Aventis)	Análoga humana	100 U
Insulinas de ação curta		
Regular Novolin R (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Regular Humulin R (Lilly)	Humana	100 U, 500 U
Insulinas de ação intermediária		
NPH Humulin N (Lilly)	Humana	100 U
NPH Novolin N (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Insulinas pré-misturadas		
Novolin 70 NPH/30 regular (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Humulin 70 NPH/30 regular (Lilly)	Humana	100 U
75/25 NPL Lispro (Lilly)	Análoga humana	100 U
70/30 NPA, Asparte (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulinas de ação longa		
Insulina detemir, Levemir (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulina glargina, Lantus (Aventis/Hoechst Marion Roussiel)	Análoga humana	100 U

[1] Esses agentes (à exceção da lispro, da asparte, da detemir, da glargina, da glulisina e da Humulin regular 500U) estão disponíveis sem prescrição. Todas as insulinas devem ser refrigeradas e levadas à temperatura ambiente imediatamente antes de sua injeção.

NPL, protamina lispro neutra; NPA, protamina asparte neutra.

A insulina lispro, o primeiro análogo de insulina monomérica comercializado, é produzida por tecnologia recombinante, em que dois aminoácidos situados próximo à extremidade carboxiterminal da cadeia B tiveram a sua posição invertida: a prolina na posição B28 passou para a posição B29, enquanto a lisina na posição B29 foi deslocada para a posição B28 (Figura 41-1). A inversão desses dois aminoácidos não interfere de modo algum na ligação da lispro ao receptor de insulina, na sua meia-vida circulante ou na sua imunogenicidade, que se assemelham às da insulina regular humana. Todavia, a vantagem desse análogo reside na sua tendência muito baixa — em contraste com a insulina humana — de se autoassociar de modo antiparalelo, formando dímeros. Para aumentar o prazo de validade da insulina em frascos, a lispro é estabilizada em hexâmeros, por um conservante de cresol. Quando injetada por via subcutânea, a lispro dissocia-se rapidamente em monômeros e sofre rápida absorção, com início de ação em 5 a 15 minutos e atividade máxima em apenas 1 hora. O tempo levado para exercer a ação máxima é relativamente constante, não dependendo da dose.

A asparte foi criada pela substituição da prolina na posição B28 por um ácido aspártico de carga negativa (Figura 41-1). Essa modificação reduz a interação normal entre monômeros de ProB28 e GliB23, inibindo, assim, a autoagregação da insulina. Sua absorção e perfil de atividade assemelham-se aos da lispro; além disso, exibe maior reprodutibilidade do que a insulina regular, porém apresenta propriedades de ligação, características de atividade e mitogenicidade semelhantes às da insulina regular, além de uma imunogenicidade equivalente.

A glulisina é formulada pela substituição da asparagina por lisina na posição B3 e de lisina pelo ácido glutâmico na posição B29. Sua absorção, ação e características imunológicas assemelham-se àquelas de outras insulinas de ação rápida injetáveis. Após a interação de altas doses de glulisina com o receptor de insulina, observam-se diferenças distais na ativação da via IRS2 em comparação com a insulina humana. O significado clínico dessas diferenças não está bem esclarecido.

2. Insulina de ação curta — A insulina regular é uma insulina zíncica cristalina solúvel, de ação curta, atualmente obtida por técnicas de DNA recombinante para produzir uma molécula idêntica à da insulina humana. Seu efeito aparece dentro de 30 minutos após injeção subcutânea, atinge um pico entre 2 e 3 horas e, em geral, dura 5 a 8 horas. Em altas concentrações, como, por exemplo, no frasco, as moléculas de insulina regular sofrem autoagregação antiparalela, formando dímeros que se estabilizam ao redor de íons de zinco, produzindo hexâmeros de insulina. A natureza hexamérica da insulina regular determina um início tardio de ação e prolonga o tempo levado para alcance da ação máxima. Após uma injeção subcutânea, os hexâmeros de insulina são demasiado grandes e volumosos para que sejam transportados através do endotélio vascular até a corrente sanguínea. À medida que a insulina de depósito é diluída pelo líquido intersticial, e a concentração começa a diminuir, os hexâmeros sofrem decomposição em dímeros e, por fim, em monômeros. Esse processo resulta em três taxas de absorção da insulina injetada, com captação mais rápida da fase monomérica final a partir do local de injeção.

A consequência clínica, quando a insulina regular é administrada nas horas das refeições, consiste em uma elevação mais rápida do nível de glicemia do que de insulina, com consequente hiperglicemia pós-prandial precoce e risco aumentado de glicemia pós-prandial tardia. Por conseguinte, a insulina regular deve ser injetada 30 a 45 minutos ou mais antes das refeições para minimizar o desequilíbrio. A exemplo de todas as formulações de insulina mais antiga, tanto a duração de ação quanto o tempo de início e a intensidade de ação máxima aumentam com o tamanho da dose. Do ponto de vista clínico, isso representa um problema crítico, visto que a farmacocinética e a farmacodinâmica de pequenas doses de insulina regular e insulina NPH diferem muito daquelas de grandes doses. A absorção tardia, a duração da ação dependente da dose e a variabilidade de absorção (~ 25%) da insulina humana regular com frequência resultam em um desequilíbrio entre a disponibilidade de insulina e sua necessidade, de modo que o seu uso está diminuindo.

Todavia, a insulina solúvel regular de ação curta constitui o único tipo de insulina passível de administração por via intravenosa, visto que a diluição determina a dissociação imediata da insulina hexamérica em seus monômeros. Mostra-se particularmente útil na terapia intravenosa no tratamento da cetoacidose diabética, bem como em casos nos quais a necessidade de insulina modifica-se rapidamente, como após cirurgia ou durante infecções agudas.

3. Insulinas de ação intermediária e de ação longa

a. Insulina NPH (protamina neutra Hagedorn ou isófana) — A insulina NPH tem ação intermediária, com absorção e início de ação retardados pela combinação de quantidades apropriadas de insulina e protamina, de modo que nenhum dos componentes está presente em uma forma não complexada ("isófana"). Após injeção subcutânea, as enzimas teciduais proteolíticas degradam a protamina, possibilitando sua absorção. A insulina NPH tem início de ação de aproximadamente 2 a 5 horas e duração de 4 a 12 horas (Figura 41-5); em geral, é misturada com insulina regular, lispro, asparte ou glulisina e administrada 2 a 4 vezes ao dia para reposição do hormônio. A dose regula o perfil de ação; especificamente, pequenas doses apresentam picos mais baixos e mais precoces e curta duração, observando-se o inverso com o uso de grandes doses. A ação da insulina NPH é imprevisível, e a variabilidade de absorção é de mais de 50%. O uso clínico da NPH está declinando, em virtude de sua farmacocinética adversa combinada com a disponibilidade de análogos de insulina de ação longa que apresentam ação mais previsível e fisiológica.

b. Insulina glargina — A glargina é um análogo de insulina de ação longa, solúvel e "sem pico" (i.e., exibe um amplo platô de concentração plasmática). Esse produto foi desenvolvido para proporcionar uma produção de insulina basal, reproduzível e conveniente. A fixação de duas moléculas de arginina à extremidade carboxiterminal da cadeia B e a substituição da asparagina por glicina na posição A21 criaram um análogo que é solúvel em solução ácida, mas que se precipita no pH mais neutro do corpo após injeção subcutânea. As moléculas individuais de insulina dissolvem-se lentamente do depósito cristalino e produzem baixos níveis contínuos de insulina circulante. A glargina apresenta início de ação lento (1 a 1,5 horas) e alcança um efeito máximo depois de 4 a 6 horas. Essa atividade máxima é mantida por 11 a 24 horas ou mais. Em geral, a glargina é administrada uma vez ao dia; todavia, alguns indivíduos muito sensíveis à insulina ou resistentes a ela beneficiam-se de doses fracionadas (2 vezes ao dia). Para manter a solubilidade, a formulação é extremamente ácida (pH de 4,0), e a glargina não deve ser misturada com outra

insulina. É preciso utilizar seringas separadas para minimizar o risco de contaminação e perda subsequente da eficácia. O padrão de absorção da glargina parece não depender do local anatômico de injeção, e esse fármaco está associado a menor imunogenicidade do que a insulina humana em estudos realizados em animais. A interação da glargina com o receptor de insulina assemelha-se ao da insulina nativa e não apresenta nenhum aumento de atividade mitogênica *in vitro*. Sua ligação é 6 a 7 vezes maior do que a da insulina nativa ao receptor do fator de crescimento insulino-símile 1 (IGF-1), porém o significado clínico disso ainda não está bem esclarecido.

c. Insulina detemir — Trata-se do análogo de insulina de ação longa mais recentemente desenvolvido. A treonina terminal é suprimida da posição B30, e o ácido mirístico (cadeia de ácidos graxos C-14) é fixado à lisina na posição B29 terminal. Essas modificações prolongam a disponibilidade do análogo injetado, aumentando tanto a autoagregação no tecido subcutâneo quanto a ligação reversível à albumina. A detemir é a que tem o efeito mais reproduzível entre as insulinas de ação intermediária e de ação longa, e o seu uso está associado a menor grau de hipoglicemia do que a NPH. A detemir tem um início de ação dependente da dose de 1 a 2 horas, com duração de ação de mais de 12 horas. É administrada duas vezes ao dia para obtenção de um nível basal uniforme de insulina.

4. Misturas de insulinas **—** Como as insulinas NPH de ação intermediária necessitam de várias horas para alcançarem níveis terapêuticos adequados, seu uso em pacientes diabéticos exige suplementos de insulina de ação curta antes das refeições. Para maior conveniência, essas insulinas são com frquência misturadas na mesma seringa antes da injeção. As insulinas lispro, asparte e glulisina podem ser misturadas (i.e., imediatamente antes de sua injeção) com insulina NPH, sem afetar a sua absorção rápida. Entretanto, as preparações *pré-misturadas* têm sido até hoje instáveis. Para remediar esse problema, foram desenvolvidas insulinas intermediárias compostas de complexos isófanos de protamina com lispro e asparte. Essas insulinas intermediárias foram denominadas "NPL" (protamina lispro neutra) e NPA (protamina asparte neutra), e sua ação dura o mesmo que a da insulina NPH. Elas têm a vantagem de permitir associações pré-misturadas de lispro e NPL e de NPA e asparte, as quais demonstraram ser seguras e efetivas em estudos clínicos. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou as formulações pré-misturadas de 50/50% e de 75/25% de NPL/lispro e 70/30% de NPA/asparte. Existem formulações com outras relações disponíveis fora dos EUA. A glargina e a detemir precisam ser administradas em injeções separadas. Não podem ser misturadas, nem administradas em uma preparação pré-misturada com qualquer outra formulação de insulina.

Formulações pré-misturadas de 70/30% de insulina NPH/regular continuam disponíveis. Essas preparações exibem todas as formulações da insulina regular, ou seja, perfis de farmacocinética e farmacodinâmica altamente dependentes da dose e variabilidade na sua absorção.

B. Produção de insulina

A produção em massa de insulina humana e dos análogos de insulina por técnicas de DNA recombinante é efetuada ao se inserir o gene da proinsulina humana ou o gene da pró-insulina humana modificado dentro da *Escherichia coli* ou em uma levedura e ao se tratar a proinsulina extraída para que forme as moléculas de insulina ou de análogos.

C. Concentração

Todas as insulinas nos EUA e no Canadá estão disponíveis em uma concentração de 100 U/mL (100 U). Dispõe-se de um suprimento limitado de insulina humana regular de 500 U para uso em raros casos de grave resistência à insulina, quando são necessárias doses maiores do hormônio.

Sistemas de administração de insulina

A. Administração-padrão

O modo padrão de insulinoterapia consiste em sua injeção subcutânea com agulhas e seringas convencionais descartáveis.

B. Injetores portáteis do tipo caneta

Para facilitar as múltiplas injeções subcutâneas de insulina, particularmente durante a insulinoterapia intensiva, foram desenvolvidos injetores portáteis do tamanho de uma caneta. Esses injetores contêm cartuchos de insulina e agulha substituíveis.

Dispõe-se também de injetores descartáveis de insulina para formulações selecionadas. Incluem insulina regular, lispro, asparte, glulisina, glargina, detemir e várias misturas de NPH com insulina regular, lispro ou asparte (Tabela 41-4). Esses injetores foram bem aceitos pelos pacientes, visto que eliminam a necessidade de transportar seringas e frascos de insulina para o trabalho e durante viagens.

C. Dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI, bombas de insulina)

Os dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina consistem em bombas externas de alça aberta para a administração de insulina. Os dispositivos apresentam uma bomba programável pelo usuário, que fornece doses de reposição basais individualizadas e em bolo de insulina, com base nos resultados de automonitoração do nível de glicemia.

De modo geral, as taxas basais de 24 horas são pré-programadas e relativamente constantes de um dia para outro, embora possa ocorrer superposição de taxas temporariamente alteradas para ajuste de uma mudança a curto prazo nas necessidades. Por exemplo, talvez haja necessidade de diminuir a taxa de suprimento basal por várias horas, devido ao aumento da sensibilidade à insulina associada a uma atividade intensa.

As doses na forma de bolo são usadas para corrigir níveis elevados de glicemia e para atender às necessidades de insulina nas refeições, com base no conteúdo de carboidratos dos alimentos e na atividade concomitante. As quantidades para administração em bolo são dinamicamente programadas ou usam algoritmos pré-programados. Quando os bolos são dinamicamente programados, o usuário calcula a dose com base na quantidade de carboidrato consumida e no nível de glicemia atual. De modo alternativo, o algoritmo para doses nas refeições ou lanches (gramas de carboidratos cobertos por uma unidade de insulina) e o fator de correção para sensibilidade à insulina ou nível de glicemia (queda do nível de glicemia em resposta a uma unidade de insulina) podem ser pré-programados na bomba. Quando o usuário registra o conteúdo de carboidrato do alimento e o valor atual do nível de glicemia, a bomba de insulina calcula a dose mais apropriada do hormônio. As modernas bombas de insulina

também dispõem de um "quadro de insulina" que ajusta uma dose de correção de um elevado nível de glicemia para corrigir a atividade residual de doses em bolo anteriores.

A bomba tradicional — que contém um reservatório de insulina, o *chip* do programa, o teclado e o monitor — tem aproximadamente o tamanho de um *pager*. Em geral, é colocado no cinto ou em uma bolsa, sendo a insulina infundida por meio de um tubo de plástico fino, conectado ao equipamento de infusão inserido por via subcutânea. O abdome constitui o local preferido do equipamento de infusão, embora o flanco e a coxa também sejam utilizados. O reservatório de insulina, o tubo e o equipamento de infusão precisam ser trocados, utilizando-se uma técnica estéril, a cada 2 ou 3 dias. Na atualidade, apenas uma bomba não necessita de tubo. Nesse modelo, a bomba está diretamente fixada ao equipamento de infusão. A programação é feita por uma unidade manual que se comunica sem fio com a bomba. O sistema de ISCI é considerado o método mais fisiológico de reposição da insulina.

O uso desses dispositivos de infusão contínua é incentivado em casos de indivíduos incapazes de obter o controle necessário em esquemas de múltiplas injeções ou em circunstâncias nas quais se deseja um controle excelente do nível de glicemia, como, por exemplo, durante a gravidez. O uso ideal desses dispositivos requer participação e compromisso do paciente. As insulinas asparte, lispro e glulisina foram especificamente aprovadas para uso em bombas e constituem as preferidas para esse tipo de aplicação, visto que as suas características farmacocinéticas favoráveis possibilitam um controle da glicemia sem aumentar o risco de hipoglicemia.

Tratamento com insulina

A classificação atual do diabetes melito identifica um grupo de pacientes que praticamente não apresenta nenhuma secreção de insulina, e cuja sobrevida depende da administração de insulina exógena. Esse grupo dependente de insulina (tipo 1) representa 5 a 10% da população diabética nos EUA. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 não necessita de insulina exógena para a sua sobrevida, porém muitos exigem uma suplementação exógena da secreção endógena para obtenção de um ótimo estado de saúde.

Benefício do controle glicêmico do diabetes melito

O consenso da *American Diabetes Association* é o de que o controle intensivo da glicemia e a meta de obter um controle normal ou quase normal da glicose associado a um treinamento abrangente de autoadministração devem constituir a terapia-padrão nos pacientes diabéticos (ver Quadro: Benefícios do controle rigoroso da glicemia no diabetes). As exceções incluem pacientes com doença renal avançada e indivíduos idosos, visto que, nesses grupos, os riscos de hipoglicemia podem superar o benefício de um controle normal ou quase normal da glicemia. Em crianças com menos de 7 anos, a extrema suscetibilidade do cérebro em desenvolvimento à lesão por hipoglicemia contraindica qualquer tentativa de controle glicêmico intensivo.

Esquemas de insulina

A. Insulinoterapia intensiva

São prescritos esquemas intensivos de insulina para quase todos os indivíduos com diabetes tipo 1 — associado à deficiência grave ou à ausência de produção endógena de insulina —, bem como para muitos pacientes com diabetes tipo 2.

Em geral, a necessidade diária total de insulina em unidades é igual ao peso em libras dividido por quatro, ou 0,55 vezes o peso da pessoa em quilogramas. Aproximadamente metade da dose diária total de insulina fornece uma cobertura para as necessidades basais do hormônio, enquanto o restante fornece uma cobertura para as necessidades durante refeições e lanches, e correção dos níveis elevados de glicemia. Trata-se de um cálculo aproximado, que deve ser individualizado. Exemplos de necessidade reduzida de insulina incluem indivíduos recém diagnosticados e aqueles com produção contínua de insulina endógena, diabetes de longa duração com sensibilidade à insulina, insuficiência renal significativa ou outras deficiências endócrinas. De modo geral, ocorre aumento das necessidades de insulina na obesidade, durante a adolescência, no ultimo trimestre de gravidez e em indivíduos com diabetes tipo 2.

Nos esquemas de insulina intensivos, os bolos para as refeições ou lanches e para correção dos níveis elevados de glicemia são prescritos por fórmulas. O paciente utiliza as fórmulas para calcular a dose de bolo de insulina de ação rápida ou considerar a quantidade de carboidrato consumida na refeição ou no lanche, o nível plasmático atual de glicose e o nível-alvo de glicose. A fórmula para o bolo administrado nas refeições ou nos lanches é expressa como razão entre insulina e carboidrato, que se refere à quantidade de carboidratos em gramas que será processada por 1 unidade de insulina de ação rápida. A fórmula para a correção do nível elevado de glicemia é expressa como queda prevista da glicose plasmática (em mg/dL) após a administração de 1 unidade de insulina de ação rápida. As variações diurnas na sensibilidade à insulina podem ser ajustadas pela prescrição de diferentes taxas basais e doses de insulina em bolo durante o dia. Os dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina fornecem a reposição mais aprimorada e fisiológica de insulina.

B. Insulinoterapia convencional

A insulinoterapia convencional é prescrita apenas para certos indivíduos com diabetes tipo 2 que não obtêm nenhum benefício com o controle intensivo da glicose. O esquema de insulina varia de uma a muitas injeções diárias, utilizando a insulina de ação intermediária ou longa, isoladamente, ou com insulina de ação curta ou rápida ou insulinas pré-misturadas. Designados como esquemas em escala móvel, os esquemas de insulina convencionais habitualmente fixam a dose de insulina de ação intermediária ou longa, porém variam a insulina de ação curta ou rápida, com base nos níveis plasmáticos de glicose, antes da injeção.

Tratamento de situações especiais com insulina

A. Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência médica potencialmente fatal, causada por reposição inadequada ou ausente de insulina em indivíduos com diabetes tipo 1 e, raramente, naqueles com diabetes tipo 2. Surge em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 1 ou naqueles que tentaram interromper a reposição de insulina e, raramente, em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam condições concomitantes estressantes, como sepse ou pancreatite, ou que estão recebendo esteroidoterapia em altas doses. Os sinais e sintomas consistem em náuseas, vômitos, dor abdominal, respiração profunda e lenta

Benefícios do controle rigoroso da glicemia no diabetes

Um estudo prospectivo randomizado a longo prazo, envolvendo 1.431 pacientes com diabetes tipo 1 em 29 centros médicos, relatou, em 1993, que "a quase normalização" do nível de glicemia resultou em retardo no aparecimento e em acentuada redução da progressão das complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes durante período de acompanhamento de até 10 anos (*Diabetes Control and Complications Trial* [DCCT] Research Group, 1993). No grupo de tratamento intensivo, foram obtidos níveis médios de hemoglobina glicada HbA_{1c} de 7,2% (normal < 6%) e níveis médios de glicemia de 155 mg/dL, ao passo que, no grupo que recebeu tratamento convencional, o nível de HbA_{1c} alcançou, em média, 8,9%, com nível médio de glicemia de 225 mg/dL. No decorrer do período de estudo, que se estendeu por 7 anos, foi observada uma redução de aproximadamente 60% no risco de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas no grupo de controle rigoroso, em comparação com o grupo de controle convencional.

Além disso, o estudo DCCT introduziu o conceito de memória glicêmica, que compreende os benefícios a longo prazo de qualquer período significativo de controle glicêmico. Durante um período de acompanhamento de 6 anos, ambos os grupos de acompanhamento, isto é, intensivo e convencional, apresentaram níveis semelhantes de controle glicêmico, e ambos apresentaram progressão na espessura da íntima-média da carótida. Todavia, no grupo de tratamento intensivo, a progressão da espessura da íntima foi significativamente menor.

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) consite em um estudo prospectivo randomizado de grande porte, conduzido com o objetivo de pesquisar os efeitos do controle intensivo da glicemia em vários tipos de terapias, bem como os efeitos do controle da pressão arterial em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Ao todo, foram estudados 3.867 pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2, em um período de 10 anos. Uma fração significativa desses pacientes apresentava sobrepeso e hipertensão. Os pacientes receberam tratamento dietético apenas ou terapia intensiva com insulina, clorpropamida, glibenclamida ou glipizida. A metformina foi uma opção para pacientes que tiveram resposta inadequada a outras terapias. O controle rígido da pressão arterial foi acrescentado como variável, com disponibilidade de um inibidor da enzima conversora de angiotensina, um β-bloqueador ou, em alguns casos, um bloqueador dos canais de cálcio para esse propósito.

Foi constatado que o controle rigoroso do diabetes, com redução dos níveis de HbA_{1c} de 9,1% para 7%, diminuiu o risco global de complicações microvasculares em comparação com a terapia convencional (principalmente com dieta apenas, que diminuiu os níveis de HbA_{1c} para 7,9%). Não foram observadas quaisquer complicações cardiovasculares com qualquer tipo de terapia em particular; o tratamento com metformina isoladamente reduziu o risco de doença macrovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico). A análise epidemiológica do estudo sugeriu que, para cada redução de 1% nos níveis de HbA_{1c}, havia uma redução estimada de risco de 37% para complicações microvasculares, 21% para qualquer parâmetro final relacionado com o diabetes e morte por diabetes e 14% para infarto do miocárdio.

O controle rigoroso da hipertensão também teve um efeito surpreendentemente significativo sobre a doença microvascular (bem como sobre as sequelas mais convencionais relacionadas com a hipertensão nesses pacientes diabéticos). A análise epidemiológica dos resultados sugeriu que cada redução de 10 mmHg na pressão sistólica produziu uma redução estimada de risco de 13% de complicações microvasculares diabéticas, 12% de qualquer complicação relacionada com o diabetes, 15% de morte por diabetes e 11% de infarto do miocárdio.

A monitoração pós-estudo mostrou que, 5 anos depois da conclusão do UKPDS, os benefícios do tratamento intensivo sobre os parâmetros diabéticos finais foram mantidos, e a redução do risco de infarto do miocárdio tornou-se significativa. Os benefícios da terapia com metformina foram mantidos.

Esses estudos mostram que o controle rigoroso da glicemia beneficia os pacientes portadores de diabetes tanto do tipo 1 quanto do tipo 2.

O estudo clínico STOP-NIDDM acompanhou 1.429 pacientes com comprometimento da tolerância à glicose, que foram randomizados para tratamento com acarbose ou placebo, durante um período de 3 anos. Esse estudo demonstrou que a normalização do controle glicêmico em indivíduos com comprometimento da tolerância à glicose diminuiu significativamente o risco cardiovascular. O grupo tratado com acarbose teve uma redução significativa no desenvolvimento de eventos cardiovasculares importantes e hipertensão. Uma análise prospectiva do subgrupo controlado por placebo mostrou uma acentuada diminuição na progressão da espessura da íntima-média.

(Kussmaul), alteração do estado mental, elevação dos níveis sanguíneos e urinários de cetona e glicose, pH arterial inferior a 7,3 e baixo nível de bicarbonato (< 15 mmol/L).

O tratamento fundamental para a CAD consiste em hidratação intravenosa agressiva e insulinoterapia e manutenção dos níveis de potássio e de outros eletrólitos. A hidratação e a insulinoterapia baseiam-se nas necessidades individuais de cada paciente e exigem reavaliação e modificação frequentes. É preciso dispensar uma cuidadosa atenção à hidratação e ao estado renal, aos níveis de sódio e potássio e à taxa de correção da glicose e da osmolalidade plasmáticas. Em geral, a hidratação começa com solução salina normal. A insulina humana regular deve ser administrada por via intravenosa com dose inicial habitual com cerca de 0,1 UI/kg/h.

B. Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica

A síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) é diagnosticada em indivíduos com diabetes tipo 2 e caracteriza-se por hiperglicemia profunda e desidratação. A SHH está associada a hidratação oral inadequada, particularmente em pacientes idosos, a outras doenças, uso de medicamentos que causam elevação do nível de glicemia ou desidratação, como fenitoína, esteroides, diuréticos e β-bloqueadores, diálise peritonial e hemodiálise. As características diagnósticas consistem em declínio do estado mental e até mesmo crises convulsivas, nível plasmático de glicose acima de 600 mg/dL e osmolalidade sérica calculada de mais de 320 mmol/L. Os indivíduos com SHH não apresentam acidose, a não ser que ocorra também CAD.

O tratamento da SHH consiste em reidratação agressiva e restauração da glicose e dos eletrólitos; a taxa de correção desses variáveis precisa ser monitorada rigorosamente. Pode haver necessidade de insulinoterapia em baixas doses.

Complicações da insulinoterapia

A. Hipoglicemia

1. Mecanismos e diagnóstico — As reações hipoglicêmicas constituem a complicação mais comum da insulinoterapia. Em geral, resultam de um consumo inadequado de carboidratos, de esforço físico incomum ou de uma dose de insulina demasiadamente grande.

O rápido desenvolvimento de hipoglicemia em indivíduos com integridade do mecanismo de percepção da hipoglicemia provoca sinais de hiperatividade autônoma — simpáticos (taquicardia, palpitações, sudorese, tremor) e parassimpáticos (náuseas, fome) —, podendo evoluir para convulsões e coma se o paciente não for tratado.

Em indivíduos expostos a frequentes episódios de hipoglicemia durante o controle rigoroso da glicemia, os sinais autônomos de alerta da hipoglicemia são menos comuns ou até mesmo ausentes. Essa perigosa condição adquirida é denominada "inconsciência hipoglicêmica". Quando o paciente carece dos sinais de alerta precoces de baixos níveis de glicemia, podem não se tomar as medidas corretivas no momento necessário. Em pacientes com hipoglicemia não tratada e persistente, podem surgir as manifestações de excesso de insulina — confusão, fraqueza, comportamento bizarro, coma, convulsões —, quando não são mais capazes de procurar ou de consumir com segurança alimentos contendo glicose. A percepção de hipoglicemia pode ser restaurada ao se evitar a ocorrência frequente de episódios hipoglicêmicos. Todo diabético em uso de fármacos hipoglicemiantes deve ter uma pulseira, um colar ou um cartão de identificação na carteira ou na bolsa, bem como alguma glicose de absorção rápida.

2. Tratamento da hipoglicemia — Todas as manifestações da hipoglicemia são aliviadas com a administração de glicose. Para acelerar a absorção, deve-se administrar açúcar simples ou glicose, de preferência na forma líquida. Para tratar a hipoglicemia leve em um paciente consciente e capaz de deglutir, podem-se fornecer comprimidos de glicose, gel de glicose ou qualquer líquido ou alimento contendo açúcar. Se a ocorrência de hipoglicemia mais grave produziu perda da consciência ou torpor, o tratamento de escolha consiste na administração de 20 a 50 mL de solução de glicose a 50% por infusão intravenosa, durante um período de 2 a 3 minutos. Se não houver disponibilidade de terapia intravenosa, a injeção de 1 mg de glucagon por via subcutânea ou intramuscular pode restabelecer a consciência em 15 minutos, permitindo a ingestão de açúcar. Se o paciente estiver em um estado torporoso e não houver possibilidade de glucagon, pequenas quantidades de mel ou de xarope podem ser introduzidas na cavidade bucal. Todavia, em geral, a alimentação oral está contraindicada para pacientes inconscientes. Os serviços médicos de emergência devem ser procurados imediatamente para todos os episódios de grave comprometimento da consciência.

B. Imunopatologia da insulinoterapia

Durante a insulinoterapia, o paciente com diabetes pode produzir pelo menos cinco classes moleculares de anticorpos anti-insulina: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Nesses pacientes, são observados dois tipos principais de distúrbios imunes:

1. Alergia à insulina — A alergia à insulina, que constitui uma reação de hipersensibilidade imediata, é uma condição rara, em que a urticária local ou sistêmica resulta da liberação de histamina por mastócitos teciduais sensibilizados por anticorpos IgE anti-insulina. Nos casos graves, ocorre anafilaxia. Como a sensibilidade resulta, frequentemente, de contaminantes proteicos não insulínicos, as insulinas humanas e análogas reduziram bastante a incidência de alergia à insulina, em particular nas reações locais.

2. Resistência imune à insulina — Na maioria dos pacientes tratados com insulina, verifica-se o desenvolvimento de baixos títulos de anticorpos IgG anti-insulina circulantes, que neutralizam, em grau insignificante, a ação da insulina. Raramente, os títulos de anticorpos anti-insulina resultam em resistência à insulina e podem estar associados a outros processos autoimunes sistêmicos, como lúpus eritematoso.

C. Lipodistrofia nos locais de injeção

A injeção de preparações de insulina animal algumas vezes resultou em atrofia do tecido adiposo subcutâneo no local da injeção. Desde o desenvolvimento de preparações de insulinas humana e análogas com pH neutro, esse tipo de complicação imune quase nunca é observado. A injeção dessas preparações mais novas diretamente na área atrófica com frequência resulta em restauração dos contornos normais.

A hipertrofia do tecido adiposo subcutâneo continua sendo um problema se a insulina for injetada repetidamente no mesmo local. Todavia, esse problema pode ser corrigido ao se evitar o local específico de injeção ou com lipoaspiração.

D. Risco aumentado de câncer

Foi relatado um risco aumentado de câncer atribuído à resistência à insulina e à hiperinsulinemia em indivíduos com resistência à insulina, pré-diabetes e diabetes tipo 2. O tratamento com insulina e sulfonilureias, as quais aumentam os níveis circulantes de insulina, mas não com metformina, possivelmente exacerba esse risco. Tais observações epidemiológicas são preliminares e não modificaram as diretrizes de prescrição.

■ AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

No momento, há sete categorias de agentes antidiabéticos orais nos EUA para o tratamento de indivíduos portadores de diabetes tipo 2: secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglitinidas, derivados da D-fenilalanina), biguanidas, tiazolidinedionas, inibidores da α-glicosidase, terapias baseadas na incretina, um análogo da amilina e um sequestrador de ligação de ácidos biliares. As sulfonilureias e as biguanidas estão disponíveis há mais tempo e constituem o tratamento de escolha tradicional para o diabetes tipo 2. As novas classes de secretagogos da insulina de ação rápida, as meglitinidas, e os derivados da D-fenilalanina, constituem alternativas para as sulfonilureias de ação curta. Os secretagogos da insulina aumentam a secreção de insulina pelas células beta. As biguanidas diminuem a produção hepática de glicose, as tiazolidinedionas reduzem a resistência à insulina. As terapias baseadas na incretina controlam as excursões

TABELA 41-5 Regulação da liberação de insulina em seres humanos

Estimulantes da liberação de insulina
Humorais: Glicose, manose, leucina, arginina, outros aminoácidos, ácidos graxos (em altas concentrações)
Hormonais: Glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (7-37), polipeptídeo dependente de glicose, colicistocinina, gastrina
Neurais: Estimulação β-adrenérgica, estimulação vagal
Fármacos: Sulfonilureias, meglitinida, nateglinida, isoproterenol, acetilcolina
Inibidores da liberação da insulina
Hormonais: Somatostatina, insulina, leptina
Neurais: Efeito α-simpanticomimético das catecolaminas
Fármacos: Diazóxido, fenitoína, vimblastina, colchicina

Modificada e reproduzida com autorização de Greenspan FS, Strewler GJ (editors): *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1997 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

pós-prandiais de glicose, aumentando a liberação de insulina e diminuindo a secreção de glucagon. O análogo da amilina também diminui os níveis pós-prandiais de glicose e reduz o apetite. Os inibidores da α-glicosidase retardam a digestão e a absorção do amido e dos dissacarídeos. Embora ainda seja especulação, acredita-se que o mecanismo dos sequestradores dos ácidos biliares no efeito de redução da glicose esteja relacionado com uma diminuição na produção hepática de glicose.

SECRETAGOGOS DA INSULINA: SULFONILUREIAS

Mecanismo de ação

A principal ação das sulfonilureias consiste em aumentar a liberação de insulina do pâncreas (Tabela 41-5). Foram propostos dois mecanismos adicionais de ação — redução dos níveis séricos de glucagon e fechamento dos canais de potássio nos tecidos extrapancreáticos (cujo significado é desconhecido, mas provavelmente mínimo).

A. Liberação de insulina das células beta do pâncreas

As sulfonilureias ligam-se a um receptor de sulfonilureia de alta afinidade de 140 kDa (Figura 41-2) que está associado a um canal de potássio sensível ao ATP retificador interno da célula beta. A ligação de uma sulfonilureia inibe o efluxo de íons de potássio através do canal, com consequente despolarização. A despolarização abre um canal de cálcio regulado por voltagem, resultando em influxo de cálcio e liberação de insulina pré-formada.

B. Redução das concentrações séricas de glucagon

A administração prolongada de sulfonilureias a pacientes com diabetes tipo 2 reduz os níveis séricos de glucagon, o que pode contribuir para o efeito hipoglicemiante desses fármacos. O mecanismo desse efeito supressor das sulfonilureias sobre os níveis de glucagon não está bem esclarecido, mas parece envolver uma inibição indireta, devido à liberação aumentada de insulina e de somatostatina, que inibem a secreção das células alfa.

Eficácia e segurança das sulfonilureias

Em 1970, o *University Group Diabetes Program* (UGDP), nos EUA, relatou que o número de mortes causadas por doença cardiovascular em pacientes diabéticos tratados com tolbutamida foi excessivo, em comparação com pacientes tratados com insulina ou com placebo. Devido a falhas de planejamento, esse estudo e suas conclusões não foram, de modo geral, aceitos. No Reino Unido, o UKPDS não identificou qualquer efeito cardiovascular adverso associado ao uso das sulfonilureias em seu grande estudo a longo prazo.

As sulfonilureias continuam sendo amplamente prescritas, e seis estão disponíveis no EUA (Tabela 41-6). Dividem-se em fármacos de primeira e de segunda geração, que diferem na sua potência e efeitos adversos. A obtenção das sulfonilureias de primeira geração está cada vez mais difícil, e, com o aparecimento dos fármacos de segunda geração genéricos e de menor custo, os mais antigos provavelmente serão abandonados.

SULFONILUREIAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

A **tolbutamida** é bem absorvida, porém rapidamente metabolizada no fígado. A duração do efeito é relativamente curta, com meia-vida de eliminação de 4 a 5 horas, sendo mais bem administrada em doses fracionadas. Em virtude de sua meia-vida curta, trata-se da sulfonilureia mais segura para uso em diabéticos idosos. Raramente, foi relatada a ocorrência de hipoglicemia prolongada, sobretudo com uso de certos fármacos (p. ex., dicumarol, fenilbutazona, algumas sulfonamidas) que inibem o metabolismo da tolbutamida.

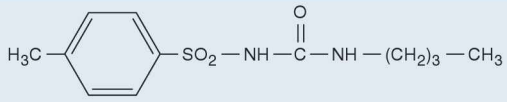
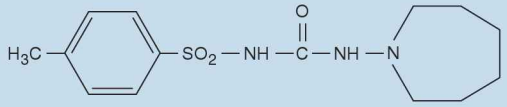
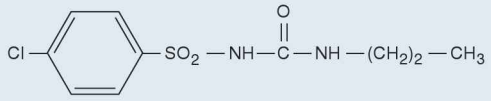
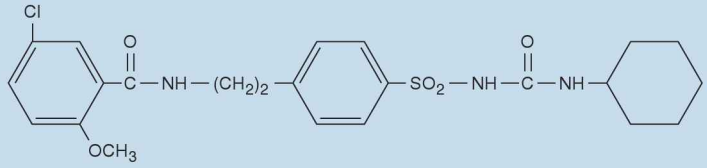
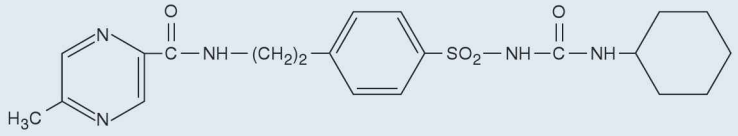
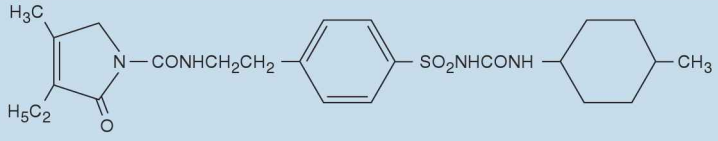
A **clorpropamida**, cuja meia-vida é de 32 horas, é metabolizada lentamente no fígado a produtos que conservam alguma atividade biológica. Cerca de 20 a 30% são excretados em sua forma inalterada na urina. A clorpropamida também interage com os fármacos já mencionados, que dependem do catabolismo oxidativo hepático, e seu uso está contraindicado para pacientes com insuficiência hepática ou renal. Doses acima de 500 mg ao dia aumentam o risco de icterícia. A dose de manutenção média é de 250 mg ao dia, administrada em dose única pela manhã. As reações hipoglicêmicas prolongadas são mais comuns em pacientes idosos, de modo que o fármaco está contraindicado para esse grupo etário. Outros efeitos colaterais incluem rubor hiperêmico após o consumo de álcool em pacientes geneticamente predispostos e hiponatremia dilucional. Ocorre toxicidade hematológica (leucopenia transitória, trombocitopenia) em menos de 1% dos pacientes.

A **tolazamida** é comparável à clorpropamida na sua potência, porém apresenta ação mais curta. A tolazamida é absorvida mais lentamente do que as outras sulfonilureias, e seu efeito sobre a glicemia só aparece depois de várias horas. A meia-vida do fármaco é de cerca de 7 horas. A tolazamida é metabolizada a vários compostos que conservam os efeitos hipoglicemiantes. Se houver necessidade de mais de 500 mg/dia, a dose deve ser fracionada e administrada duas vezes ao dia.

SULFONILUREIAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

As sulfonilureias de segunda geração são prescritas com mais frequência do que os agentes de primeira geração nos EUA, visto que apresentam menos efeitos colaterais e menos interações medicamentosas. Os compostos potentes de sulfonilureias

TABELA 41-6 Sulfonilureias

Sulfonilureias	Estrutura química	Dose diária	Duração (horas)
Tolbutamida		0,5-2 g em doses fracionadas	6-12
Tolazamida		0,1-1 g em dose única ou em doses fracionadas	10-14
Clorpropamida		0,1-0,5 g em dose única	Até 60
Glibenclamida (gliburida[1])		1,24-20 mg	10 a 24
Glipizida (glidiazinamida[1])		5-30 mg (20 mg em Glucotrol XL)	10-24[2]
Glimepirida		1-4 mg	12-24

[1] Fora dos EUA.

[2] Meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta (ver o texto).

— glibenclamida, glipizida e glimepirida — devem ser usados com cautela em pacientes com doença cardiovascular ou em idosos, nos quais a hipoglicemia seria particularmente perigosa.

A **glibenclamida** é metabolizada no fígado a produtos com atividade hipoglicemiante muito baixa. A dose inicial habitual é de 2,5 mg/dia ou menos, com dose de manutenção média de 5 a 10 mg/dia, administrada uma única vez pela manhã. Não se recomenda o uso de dose de manutenção acima de 20 mg/dia. Dispõe-se de uma formulação de glibenclamida "micronizada" em comprimidos de diversas concentrações. Todavia, há dúvida quanto à sua bioequivalência em relação às formulações não micronizadas, de modo que a FDA recomenda uma cuidadosa monitorização para retitulação da dose quando se efetua mudança das doses-padrão de glibenclamida ou de outras sulfonilureias.

A glibenclamida tem poucos efeitos colaterais, além de seu potencial em causar hipoglicemia. Raramente, foi relatada a ocorrência de rubor após a ingestão de etanol, e o composto aumenta um pouco a depuração de água livre. A glibenclamida está contraindicada na presença de comprometimento hepático, bem como em pacientes com insuficiência renal.

A **glipizida** é a que possui meia-vida mais curta (2 a 4 horas) entre os agentes mais potentes. Para obter um efeito máximo na redução da hiperglicemia pós-prandial, esse fármaco deve ser ingerido 30 minutos antes do desjejum, visto que sua absorção é retardada quando ingerido com alimentos. A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, com administração de até 15 mg/dia em dose única. Quando há necessidade de doses diárias mais altas, elas devem ser fracionadas e administradas antes das refeições. A dose total máxima diária recomendada pelo fabricante é de 40 mg/dia, embora alguns estudos indiquem que o efeito terapêutico máximo é obtido com 15 a 20 mg do fármaco. Uma preparação com liberação prolongada proporciona ação de 24 horas após a administração diária de uma dose única pela manhã (máximo de 20 mg/dia). Todavia, essa formulação parece ter sacrificado a sua menor tendência a causar hipoglicemia grave em comparação com a glibenclamida de ação mais longa, sem demonstrar qualquer vantagem terapêutica visível sobre esta última (que pode ser obtida como medicamento genérico).

Em virtude de sua meia-vida mais curta, a formulação regular da glipizida tem muito menos probabilidade de produzir hipoglicemia grave em comparação com a glibenclamida. Pelo menos 90% da glipizida são metabolizados no fígado a produtos inativos, enquanto 10% são excretados em sua forma inalterada na urina. Por conseguinte, a terapia com glipizida está contraindicada para pacientes com comprometimento hepático ou renal significativo, que estariam correndo alto risco de hipoglicemia.

A **glimepirida** foi aprovada para uso em dose única diária como monoterapia em associação à insulina. A glimepirida reduz o nível de glicemia com a menor dose de todas as sulfonilureias. Constatou-se que uma dose única diária de 1 mg é efetiva, e a dose máxima diária recomendada é de 8 mg. O fármaco apresenta ação longa, com meia-vida de 5 horas, possibilitando a sua administração uma vez ao dia, com consequente melhoria da adesão do paciente ao tratamento. A glimepirida é totalmente metabolizada pelo fígado a metabólitos com atividade fraca ou sem atividade.

SECRETAGOGOS DA INSULINA: MEGLETINIDAS

A **repaglinida** é o primeiro membro do grupo de meglitinidas de secretagogos da insulina (Tabela 41-7). Esses fármacos modulam a regulação da insulina pelas células beta controlando o efluxo de potássio pelos correspondentes canais, anteriormente discutidos. Observa-se uma superposição quanto às sulfonilureias no que concerne aos sítios de ação, visto que as metiglinidas apresentam dois sítios de ligação em comum com as sulfonilureias e um único sítio próprio de ligação.

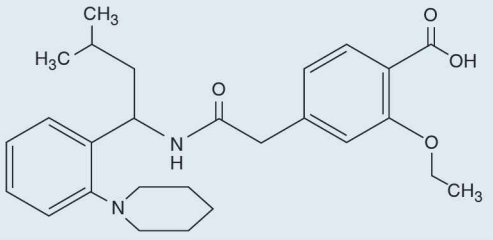
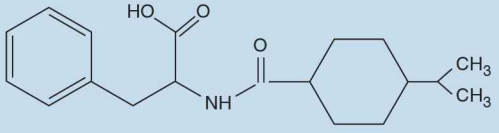
A repaglinida apresenta um início de ação muito rápido, com concentração máxima e efeito máximo em aproximadamente 1 hora após a sua ingestão. Todavia, a duração de ação é de 4 a 7 horas. O fármaco é depurado no fígado pela CYP3A4 com meia-vida plasmática de 1 hora. Em virtude de seu rápido início de ação, a repaglinida está indicada para uso no controle das excursões de glicose pós-prandiais. O fármaco deve ser tomado imediatamente antes de cada refeição, em doses de 0,25 a 4 mg (dose máxima de 16 mg/dia). Existe o risco de hipoglicemia se a refeição for adiada ou omitida, ou se o seu conteúdo de carboidratos for inadequado. A repaglinida deve ser usada com cautela em indivíduos com comprometimento renal ou hepático. A repaglinida foi aprovada como monoterapia ou em associação com biguanidas. Não existe enxofre na sua estrutura, de modo que o fármaco pode ser utilizado em indivíduos com diabetes tipo 2 que apresentam alergia ao enxofre ou às sulfonilureias.

SECRETAGOGO DE INSULINA: DERIVADO DA D-FENILALANINA

A **nateglinida**, um derivado da D-fenilalanina, foi o último secretagogo da insulina a tornar-se clinicamente disponível. A nateglinida estimula a liberação muito rápida e transitória de insulina das células beta através dos canais de K+ sensíveis ao ATP. Além disso, restabelece parcialmente a liberação inicial de insulina em reposta à um teste de tolerância à glicose por via intravenosa. Isso pode constituir uma vantagem significativa do fármaco, visto que o diabetes tipo 2 está associado à perda dessa resposta inicial da insulina. A restauração da secreção mais normal de insulina pode suprimir a liberação de glucagon no início da refeição, resultando em menor produção de glicose endógena ou hepática. A nateglinida pode desempenhar um papel especial no tratamento de indivíduos com hiperglicemia pós-prandial isolada, porém exerce efeito mínimo sobre os níveis de glicose noturnos ou em jejum. A nateglinida mostra-se eficaz quando administrada isoladamente ou em associação com fármacos orais não secretagogos (como a metformina). Em contraste com outros secretagogos da insulina, não há necessidade de titulação da dose.

A nateglinida é ingerida de imediato antes das refeições. É absorvida dentro de 20 minutos após a sua administração oral, alcançando uma concentração máxima em menos de 1 hora. É metabolizada no fígado pela CYP2C9 e CYP3A4, com meia-vida de cerca de 1 hora. A duração global de sua ação é de cerca de 4 horas. A nateglinida amplifica a resposta secretora da insulina a uma carga de glicose; todavia apresenta um efeito muito diminuído na presença de normoglicemia. A incidência de hipoglicemia pode ser a mais baixa de todos os secretagogos, e a nateglinida tem a vantagem de ser segura em indivíduos com acentuada redução da função renal.

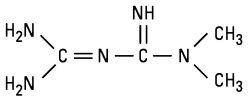
TABELA 41-7 Outros secretagogos da insulina

Fármaco	Estrutura química	Dose oral	$t_{1/2}$	Duração (horas)
Repaglinida		0,25-4 mg antes das refeições	1 hora	4-7
Nateglinida		60-120 mg antes das refeições	1 hora	4

Modificada e reproduzida, com autorização de Greenspan F, Baxter JD [editors]: *Basic & Clinical Endocrinology*, 4th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lang. Copyrigth © 1994 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

BIGUANIDAS

A estrutura da **metformina** é mostrada adiante. A fenformina (uma biguanida mais antiga) foi retirada do mercado nos EUA, em virtude de sua associação à acidose láctica e falta de documentação relativa a qualquer benefício a longo prazo com o seu uso.



Metformina

Mecanismos de ação

A explicação pormenorizada do mecanismo de ação das biguanidas continua sendo evasiva, porém o seu principal efeito consiste em redução da produção hepática de glicose pela ativação da enzima proteinocinase ativada por AMP (AMPK). Outros mecanismos possíveis de ação, de menor importância, incluem redução da gliconeogênese renal, retardando a absorção de glicose do trato gastrintestinal, com aumento da conversão de glicose em lactato pelos enterócitos, estimulação direta da glicólise nos tecidos, aumento da remoção da glicose do sangue e redução dos níveis plasmáticos de glucagon. A ação das biguanidas sobre a redução da glicemia não depende da presença de células beta funcionais do pâncreas. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam um grau consideravelmente menor de hiperglicemia em jejum, bem como menores níveis de hiperglicemia pós-prandial depois da administração de biguanida. Entretanto, desconhece-se por completo a ocorrência de hipoglicemia durante a terapia com esses fármacos. Por conseguinte, as biguanidas são mais apropriadamente denominadas agentes "euglicemiantes".

Metabolismo e excreção

A metformina, cuja meia-vida é de 1,5 a 3 horas, não se liga às proteínas plasmáticas, não é metabolizada e é excretada pelos rins na forma do composto ativo. Em consequência do bloqueio da gliconeogênese da metformina, o fármaco pode comprometer o metabolismo hepático do ácido láctico. Em pacientes com insuficiência renal, as biguanidas acumulam-se e, portanto, aumentam o risco de acidose láctica, que parece constituir uma complicação relacionada com a dose.

Uso clínico

As biguanidas são recomendadas como terapia de primeira linha para diabetes tipo 2. Como é um agente poupador de insulina, que não aumenta o peso corporal nem provoca hipoglicemia, a metformina oferece vantagens óbvias sobre a insulina e sobre as sulfonilureias no tratamento da hipoglicemia nesses indivíduos. O UKPDS relatou que a terapia com metformina diminui o risco de doença macrovascular, bem como microvascular; isso contrasta com as outras terapias, que apenas modificam a morbidade microvascular. As biguanidas também são indicadas para uso em associação a secretagogos da insulina ou tiazolidinedionas em pacientes portadores de diabetes tipo 2, nos quais a monoterapia oral é inadequada. A metformina mostra-se útil na prevenção do diabetes tipo 2; o *Diabetes Prevention Program*, usado como referência, concluiu que a metformina é eficaz na prevenção de início recente de diabetes tipo 2 em indivíduos obesos de meia-idade, com comprometimento da tolerância à glicose e hiperglicemia em jejum. É interessante assinalar que a metformina não impede o desenvolvimento de diabetes em indivíduos pré-diabéticos mais magros e de idade mais avançada.

A dose de metformina varia de 500 mg até uma quantidade máxima diária de 2,55 g, sendo recomendada a menor dose efetiva. Dependendo da anormalidade primária, isto é, da presença de hiperglicemia em jejum ou hiperglicemia pós-prandial, a terapia com metformina pode ser iniciada em dose única diária ao deitar, ou antes de uma refeição. Um esquema comum para a hiperglicemia de jejum consiste em iniciar com um único comprimido de 500 mg ao deitar, durante 1 semana ou mais. Se esse esquema for tolerado sem desconforto gastrintestinal, e se a hiperglicemia persistir, pode-se acrescentar um segundo comprimido de 500 mg no jantar. Se houver necessidade de aumentos adicionais da dose, pode-se acrescentar outro comprimido de 500 mg no desjejum ou no almoço, ou pode-se prescrever um comprimido maior (850 mg), duas vezes ou até mesmo três vezes ao dia (a dose máxima recomendada), se necessário. A dose deve ser sempre fracionada, visto que a ingestão de mais de 1.000 mg a qualquer momento provoca efeitos adversos gastrintestinais significativos.

Estudos epidemiológicos sugerem que o uso da metformina pode reduzir bastante o risco de alguns cânceres. Esses dados ainda são preliminares, e o suposto mecanismo de ação consiste em uma redução dos níveis de insulina (que também atua como fator de crescimento), bem como efeitos celulares diretos mediados pela AMPK.

Toxicidades

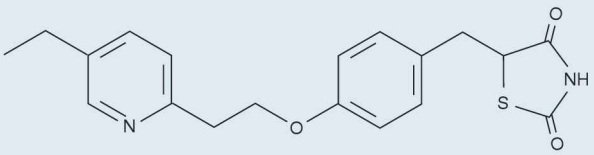
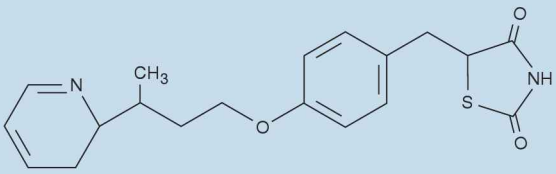
Os efeitos tóxicos mais comuns da metformina são gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômito, desconforto abdominal e diarreia) e ocorrem em até 20% dos pacientes. Esses efeitos estão relacionados com a dose, tendem a ocorrer no início da terapia e, com frequência, são transitórios. Entretanto, pode ser necessário suspender a metformina em 3 a 5% dos pacientes devido à ocorrência de diarreia persistente. A absorção de vitamina B_{12} parece ser reduzida durante a terapia a longo prazo com a metformina, e o fabricante tem incentivado a realização de uma triagem anual dos níveis séricos de vitamina B_{12} e dos parâmetros eritrocitários para determinar a necessidade de injeções da vitamina. Na ausência de hipoxia ou de insuficiência renal ou hepática, a ocorrência de acidose láctica é menos comum com o uso de metformina do que na terapia com fenformina.

As biguanidas estão contraindicadas para pacientes com doença renal, alcoolismo, doença hepática ou condições que predispõem a anoxia tecidual (p. ex., disfunção cardiopulmonar crônica), devido ao risco aumentado de acidose láctica induzida por esses fármacos.

TIAZOLIDINEDIONAS

As tiazolidinedionas (Tzds) atuam ao diminuírem a resistência à insulina. As Tzds são ligantes do **receptor gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR-γ)**, que pertencem à superfamília de receptores nucleares de esteroides e hormônios tireoidianos. Esses receptores PPAR são encontrados no músculo, no tecido adiposo e no fígado. Os receptores PPAR-γ modulam a expressão dos genes envolvidos no metabolismo dos lipídeos e da glicose, na transdução de sinais de insulina e na diferenciação dos adipócitos e de outros tecidos. As Tzds

TABELA 41-8 Tiazolidinedionas

Tiazolidinediona	Estrutura química	Dose oral
Pioglitazona		15-45 mg uma vez ao dia
Rosiglitazona		2-8 mg uma vez ao dia

disponíveis não apresentam efeitos clínicos idênticos, e o desenvolvimento de novos fármacos deverá importar a definição dos efeitos sobre o PPAR e o planejamento de ligantes com ação seletiva, de forma muito semelhante aos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (ver Capítulo 40).

Além de sua ação sobre adipócitos, miócitos e hepatócitos, as Tzds também exercem efeitos significativos sobre o endotélio vascular, sobre o sistema imune, sobre os ovários e sobre as células tumorais. Algumas dessas respostas não dependem da via de PPAR-γ. Os efeitos oncogênicos das Tzds são complexos e podem ser tanto tumorigênicos quanto antitumorigênicos.

Nos indivíduos com diabetes, um importante local de ação de Tzds é o tecido adiposo, onde os fármacos promovem a captação e a utilização da glicose e modulam a síntese de hormônios lipídicos ou citosinas e outras proteínas envolvidas na regulação da energia. As Tzds também regulam a diferenciação e a apoptose dos adipócitos. Foram documentados inúmeros outros efeitos em estudos realizados em animais, porém a sua aplicabilidade a tecidos humanos ainda não foi estabelecida. Na atualidade, há duas tiazolidinedionas: a pioglitazona e a rosiglitazona (Tabela 41-8). Suas cadeias laterais distintas determinam a existência de diferenças na ação terapêutica, no metabolismo, no perfil de metabólitos e nos efeitos colaterais. Um composto mais antigo, a troglitazona, foi retirado do mercado, em virtude de sua hepatotoxicidade, que se acredita esteja relacionada com sua cadeia lateral.

A **pioglitazona** possui atividade no PPAR-α, bem como no PPAR-γ. É absorvida 2 horas após a sua ingestão. Embora o alimento possa retardar a sua captação, a biodisponibilidade total não é afetada. Ocorre diminuição da absorção com o uso concomitante de sequestradores de ácidos biliares. A pioglitazona é metabolizada pela CYP2C8 e CYP3A4 a metabólitos ativos. A biodisponibilidade de numerosos outros fármacos que são também degradados por essas enzimas pode ser afetada pela terapia com pioglitazona, incluindo contraceptivos orais com estrogênio; nesses casos, são aconselhados métodos adicionais de contracepção. A pioglitazona pode ser ingerida uma vez ao dia; a dose inicial habitual é de 15 a 30 mg/dia com dose máxima de 45 mg/dia. Observa-se um efeito de redução dos triglicerídeos com a pioglitazona, mais significativo do que aquele produzido pela rosiglitazona, presumivelmente devido às suas características de ligação do PPAR-α. A pioglitazona é aprovada como monoterapia e em associação com metformina, sulfonilureias e insulina para o tratamento de diabetes tipo 2. O risco de câncer de bexiga parece aumentar cumulativamente com a administração de altas doses.

A **roziglitazona** sofre rápida absorção e liga-se significativamente às proteínas. É metabolizada no fígado a metabólitos com atividade mínima, predominantemente pela CYP2C8 e, em menor grau, pela CYP2C9. É administrada uma ou duas vezes ao dia; a dose total habitual é de 2 a 8 mg. A rosiglitazona compartilha os efeitos colaterais comuns das Tzds, mas parece estar associada a um maior risco cardiovascular em comparação com a pioglitazona. A administração concomitante de nitratos e insulina supostamente aumenta o risco de infarto do miocárdio e está contraindicada; os bloqueadores do sistema de renina-angiotensina podem apresentar um risco semelhante, porém não são especificamente proibidos. Devido a seus efeitos tóxicos, a FDA limita atualmente a prescrição da rosiglitazona a pacientes que já estão em tratamento com o medicamento e àqueles cujo nível de glicemia não pode ser controlado por outros fármacos antidiabéticos e que, após consulta com o médico, não desejam tomar pioglitazona nem um fármaco com pioglitazona. *Para essas populações restritas, a rosiglitazona é aprovada para uso no diabetes tipo 2 como monoterapia, em terapia dupla de combinação com uma biguanida ou sulfonilureia, ou em associação quádrupla com biguanida, sulfonilureia e insulina.*

As Tzds são consideradas euglicemiantes e mostram-se eficazes em cerca de 70% dos usuários iniciais. A resposta global assemelha-se à obtida na monoterapia com sulfonilureias e biguanidas. Os indivíduos que apresentam falhas secundárias com outros fármacos orais devem beneficiar-se da adição (mais do que da substituição) de uma Tzd. Como o seu mecanismo de ação envolve uma regulação gênica, as Tzds apresentam início e término lentos de sua atividade no decorrer de várias semanas ou até mesmo meses. A terapia de associação a sulfonilureias e insulina pode levar a hipoglicemia, exigindo ajuste da dose.

Um efeito colateral comum a ambas as Tzds consiste em retenção hídrica, que se manifesta na forma de anemia discreta e edema periférico, particularmente quando os fármacos são usados em associação com insulina ou com secretagogos da insulina. Ambos os fármacos aumentam o risco de insuficiência cardíaca. Muitos usuários apresentam aumento do peso corporal relacionado com a dose (em média, 1 a 3 kg), que pode estar relacionado com a retenção de líquido. Raramente, foi relatada a ocorrência de agravamento do edema macular ou o seu desenvolvimento em associação ao tratamento. Com ambos os compostos, foi descrita a ocorrência de perda da densidade mineral óssea e aumento de fraturas atípicas de ossos dos membros em mulheres; acredita-se que esse problema se deva à diminuição na formação de ostoblastos. Existem estudos em

andamento para determinar se a desmineralização e o risco de fraturas estão aumentados nos homens. A terapia a longo prazo está associada a uma queda dos níveis de triglicerídeos e a uma pequena elevação dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) e de baixa densidade (LDL-colesterol). Esses fármacos não devem ser utilizados durante a gravidez, ou na presença de doença hepática significativa (níveis de ALT de mais de 2,5 vezes o limite superior da faixa de referência), ou com diagnóstico concomitante de insuficiência cardíaca. Devido à hepatotoxicidade observada com o uso da troglitazona, uma Tzd, retirada do mercado, a FDA continua exigindo monitoração das provas de função hepática antes da instituição da terapia com Tzds e, em seguida, periodicamente. Até o momento, não foi constatada a ocorrência de hepatotoxicidade com o uso de rosiglitazona ou pioglitazona. As mulheres anovulatórias podem apresentar novamente ovulação e devem ser avisadas quanto ao risco aumentado de gravidez.

As tiazolidinedionas mostram-se benéficas na *prevenção* do diabetes tipo 2. O Diabetes Prevention Trial relatou redução de 75% na incidência de diabetes quando a troglitazona foi administrada a pacientes com pré-diabetes. Outro estudo relatou que a terapia com troglitazona diminuiu significativamente a recidiva do diabetes em mulheres hispânicas de alto risco com história de diabetes gestacional.

Embora esses medicamentos sejam muito eficazes, os efeitos colaterais — como aumento de peso corporal, insuficiência cardíaca congestiva, desmineralização e aumento de fraturas ósseas em mulheres, possível agravamento (no caso da rosiglitazona) do estado cardiovascular e risco oncogênico desconhecido — limitam potencialmente a sua popularidade e futuro uso.

INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE

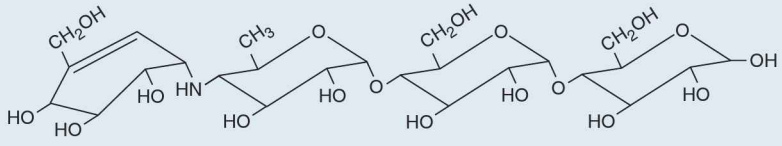
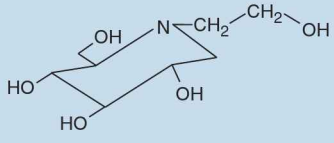
A **acarbose** e o **mioglitol** são inibidores competitivos das α-glicosidases intestinais e reduzem as excursões pós-prandiais da glicose ao retardarem a digestão e a absorção do amido e dos dissacarídeos (Tabela 41-9). Apenas os monossacarídeos, como a glicose e a frutose, podem ser transportados da luz intestinal para a corrente sanguínea. Os amidos complexos, os oligossacarídeos e os dissacarídeos devem ser degradados a monossacarídeos individuais para que sejam absorvidos no duodeno e na porção superior do jejuno. A digestão é facilitada por enzimas entéricas, inclusive pela α-amilase pancreática e pela α-glicosidase, que estão fixadas à borda em escova das células intestinais. O miglitol difere estruturalmente da acarbose e é seis vezes mais potente na inibição da sacarose. Embora a afinidade de ligação dos dois compostos seja diferente, tanto a acarbose quanto o miglitol atuam sobre as α-glicosidases: sacarase, maltase, glicoamilase e dextranase. O miglitol isoladamente exerce efeitos sobre a isomaltase e sobre as β-glicosidases, que clivam os açúcares com ligação β, como a lactose. A acarbose isoladamente exerce um pequeno efeito sobre a α-amilase. A consequência da inibição enzimática consiste em reduzir ao mínimo a digestão na parte superior do intestino e adiá-la (e, portanto, a absorção) do amido e dissacarídeos ingeridos até a porção distal do intestino delgado, reduzindo, assim, as excursões glicêmicas pós-prandiais em até 45/60 mg/dL e criando um efeito poupador da insulina.

A monoterapia com esses fármacos está associada ao declínio moderado (0,5 a 1%) dos níveis de glico-hemoglobina e à queda de 20 a 25 mg/dL nos níveis de glicose em jejum. Esses fármacos foram aprovados pela FDA para uso em indivíduos com diabetes tipo 2 na forma de monoterapia ou em associação a sulfonilureias, quando o efeito glicêmico é aditivo. Tanto a acarbose quanto o miglitol são administrados em doses de 25 a 100 mg imediatamente antes da ingestão da primeira porção de cada refeição; a terapia deve ser iniciada com a menor dose e lentamente titulada; deve-se ingerir uma quantidade semelhante de amido e dissacarídeos em cada refeição.

Os efeitos colaterais proeminentes consistem em flatulência, diarreia e dor abdominal e resultam do aparecimento de carboidratos não digeridos no colo, que então são fermentados em ácidos graxos de cadeia curta, com liberação de gases. Esses efeitos colaterais tendem a diminuir com o uso contínuo, visto que a exposição crônica a carboidratos induz a expressão da α-glicosidase no jejuno e no íleo, aumentando a absorção distal de glicose no intestino delgado e minimizando a passagem de carboidratos para o colo. Embora não constitua um problema com a monoterapia ou com a terapia de associação a biguanida, pode ocorrer hipoglicemia com tratamento concomitante com sulfonilureias. A hipoglicemia pode ser tratada com glicose (dextrose), e não com sacarose, cuja degradação se bloqueia. Esses fármacos estão contraindicados para pacientes com doença inflamatória intestinal ou com qualquer condição intestinal passível de agravamento pela presença de gás e distensão. Como tanto o miglitol quanto a acarbose são excretados pelos rins, esses medicamentos não devem ser prescritos a indivíduos com comprometimento renal. A acarbose tem sido associada a elevações reversíveis das enzimas hepáticas e deve ser usada com cautela na presença de doença hepática.

O estudo clínico STOP-NIDDM demonstrou que a terapia com α-glicosidase em indivíduos pré-diabéticos conseguiu

TABELA 41-9 Inibidores da α-glicosidase

Inibidor da α-glicosidase	Estrutura química	Dose oral
Acarbose		25-100 mg antes das refeições
Miglitol		25-100 mg antes das refeições

impedir com sucesso o aparecimento de um número significativo de novos casos de diabetes tipo 2 e ajudou a restaurar a função das células beta, além de reduzir a incidência de doença cardiovascular e hipertensão. A intervenção com acarbose também reduziu os eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de diabetes. A prevenção do diabetes e da doença cardiovascular pode passar a constituir uma indicação adicional para tal classe de medicamentos.

Os inibidores da α-glicosidase raramente são prescritos nos EUA, em virtude de seus efeitos adversos gastrintestinais proeminentes e do benefício relativamente pequeno na redução dos níveis de glicose.

SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Inicialmente desenvolvido como sequestrador de ácido biliar e fármaco para redução do colesterol, o **cloridrato de colesevelam** está aprovado como terapia anti-hiperglicêmica para indivíduos portadores de diabetes tipo 2 em uso de outros medicamentos ou que não conseguiram obter um controle adequado com dieta e exercício. O mecanismo exato de ação não é conhecido, porém acredita-se que envolva a interrupção da circulação enterohepática e diminuição na ativação do receptor de farnesoide X (FXR). O FXR é um receptor nuclear com múltiplos efeitos sobre o metabolismo do colesterol, da glicose e dos ácidos biliares. Os ácidos biliares são ligantes naturais do FXR. Além disso, o fármaco pode reduzir a absorção de glicose.

O colesevelam é administrado em comprimidos ou como suspensão oral na dose de 1.875 mg, duas vezes ao dia ou 3.750 mg, uma vez ao dia. Não sofre absorção sistêmica nem é modificado, sendo eliminado em sua forma intacta nas fezes. Nos estudos clínicos realizados, o colesevelam reduziu a concentração de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) em cerca de 0,5%, e os níveis de LDL-colesterol, em 15% ou mais. Os efeitos colaterais incluem queixas gastrintestinais (constipação, indigestão, flatulência). O fármaco pode comprometer a absorção de vários outros medicamentos, inclusive vitaminas lipossolúveis, glibenclamida, levotiroxina e anticoncepcionais orais e não deve ser usado em indivíduos com hipertrigliceridemia, história de pancreatite secundária a hipertrigliceridemia, ou distúrbios esofágicos, gástricos ou intestinais.

ANÁLOGO DA AMILINA

A **pranlintida**, um análogo sintético da amilina, é um agente anti-hiperglicêmico injetável, que modula os níveis pós-prandiais de glicose. Foi aprovada para uso pré-prandial em indivíduos portadores de diabetes dos tipos 1 e 2. A pranlintida é administrada, além da insulina, a pacientes incapazes de alcançar os níveis-alvo de glicemia pós-prandiais. O fármaco suprime a liberação de glucagon por meio de mecanismos não estabelecidos, retarda o esvaziamento gástrico e exerce efeitos anoréticos mediados pelo sistema nervoso central. A pranlintida é rapidamente absorvida após administração subcutânea; os níveis alcançam seu valor máximo em 30 minutos, e a duração de ação não ultrapassa 150 minutos. A pranlintida é metabolizada e excretada pelos rins; entretanto, mesmo na presença de uma baixa depuração de creatinina, não se observa nenhuma alteração significativa na sua biodisponibilidade. Não foi avaliada em pacientes submetidos a diálise. A pranlintida é absorvida de modo mais confiável no abdome e na coxa; a sua administração no braço é menos confiável.

A pranlintida deve ser injetada imediatamente antes da ingestão de alimentos; as doses variam de 15 a 60 mcg por via subcutânea para indivíduos com diabetes tipo 1 e de 60 a 120 mcg por via subcutânea para indivíduos com diabetes tipo 2. A terapia com esse agente deve ser iniciada na menor dose possível e titulada. Devido ao risco de hipoglicemia, as doses concomitantes de insulina de ação rápida ou curta nas refeições devem ser reduzidas em 50% ou mais. Talvez haja necessidade de reduzir as doses concomitantes de secretagogos da insulina em indivíduos portadores de diabetes tipo 2. A pranlintida sempre deve ser injetada em uma seringa separada; não pode ser misturada com a insulina. Os principais efeitos colaterais da pranlintida consistem em hipoglicemia e sintomas gastrintestinais, como náuseas, vômitos e anorexia.

AGONISTAS DO RECEPTOR DE POLIPEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1 (GLP-1)

No diabetes tipo 2, ocorre diminuição pós-prandial na liberação do polipeptídeo semelhante ao glucagon, causando supressão inadequada do glucagon e débito hepático excessivo de glicose. Dois análogos sintéticos semelhantes ao peptídeo do glucagon, a exenatida e a liraglutida, estão comercialmente disponíveis como auxiliares no restauro da atividade do GLP-1. Essas terapias têm múltiplas ações, como potencialização da secreção de insulina mediada pela glicose, supressão da liberação pós-prandial de glucagon por meio de mecanismos que permanecem desconhecidos, atraso do esvaziamento gástrico e perda do apetite. Acredita-se que o aumento da secreção de insulina seja devido, em parte, ao aumento da massa de células beta. O aumento da massa de células beta pode resultar de diminuição da apoptose dessas células, aumento de sua formação ou ambos os processos.

A **exenatida**, um derivado do peptídeo exendina-4 presente no veneno do monstro-de-Gila, foi a primeira terapia com incretina a se tornar disponível para o tratamento de diabetes. Há homologia de 53% com o GLP-1 nativo e possibilidade de substituição da glicina para reduzir a degradação da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A exenatida foi aprovada na forma injetável como terapia adjuvante em pacientes portadores de diabetes tipo 2 tratados com metformina, ou com uma associação de metformina e sulfonilureia, que ainda não apresentam ótimo controle da glicemia. A exenatida é absorvida igualmente nos locais de injeção no braço, abdome ou coxa, alcançando uma concentração máxima em cerca de 2 horas, com ação de até 10 horas. Sofre filtração glomerular, e é necessário um ajuste da dose apenas quando a depuração da creatinina é inferior a 30 mL/min.

A exenatida é injetada por via subcutânea em 60 minutos antes das refeições; a terapia é iniciada com uma dose de 5 mcg, duas vezes ao dia, com dose máxima de 10 mcg, duas vezes ao dia. Quando se acrescenta a exenatida à terapia com sulfonilureia já instituída, pode ser necessário diminuir a dose do hipoglicemiante oral para evitar a ocorrência de hipoglicemia. Os principais efeitos colaterais consistem em náusea (cerca de 40% dos usuários), vômitos e diarreia. As náuseas diminuem com o uso continuado da exenatida. A monoterapia e a terapia de combinação com exenatida resulta em reduções dos níveis de HbA_{1c} de 0,2 a 1,2%. Alguns usuários relatam perda de peso na faixa de

2 a 3 kg, presumivelmente devido aos efeitos de náuseas e anorexia. A pancreatite necrosante e hemorrágica constitui um efeito colateral grave e, em alguns casos, fatal da exenatida. Ocorre produção de anticorpos contra a exenatida com o uso crônico do fármaco, porém o significado clínico disso ainda não está bem esclarecido.

A **liraglutida** é um análogo do GLP-1 sintético de ação longa, com homologia de 97% com o GLP-1 nativo; todavia, o fármaco apresenta meia-vida prolongada, possibilitando a administração de uma dose única ao dia. A liraglutida interage com o receptor de GLP-1 e atua aumentando a liberação de insulina e diminuindo a de glucagon.

A liraglutida foi aprovada para o tratamento do diabetes tipo 2 como terapia injetável em pacientes que obtêm um controle inadequado com dieta e exercício e que recebem tratamento concomitante com metformina, sulfonilureias ou Tzds. A liraglutida não é recomendada como terapia de primeira linha ou para uso com insulina. O tratamento é iniciado com uma dose de 0,6 mg e titulado em incrementos semanais de 0,6 mg, quando necessário e tolerado, para alcançar as metas glicêmicas. São obtidos níveis máximos em 8 a 12 horas, e a meia-vida de eliminação do fármaco é de cerca de 13 horas. A terapia com liraglutida resulta em redução dos níveis de HbA_{1c} de 0,8% para 1,5%; a perda de peso varia desde o normal até 3,2 kg. A experiência com a liraglutida em pacientes com comprometimento renal ou hepático é limitada, e o fármaco deve ser usado com cautela nessas populações.

Os efeitos colaterais comuns da liraglutida consistem em cefaleia, náuseas e diarreia; a formação de anticorpos, a ocorrência de urticária e outras reações imunes também são observadas. Pode ocorrer hipoglicemia com o uso concomitante de sulfonilureias, o que exige redução da dose do agente antiglicemiante oral. A pancreatite constitui outro efeito colateral grave. A liraglutida está contraindicada para indivíduos com história de pancreatite e deve ser interrompida caso haja desenvolvimento da doença. Devido ao desenvolvimento de tumores de células da C da tireoide em roedores expostos à liraglutida, a FDA exigiu um aviso com "tarja preta" sobre a contraindicação do fármaco para indivíduos com história pessoal ou familiar de câncer medular ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

Apesar da necessidade de injeção, os ligantes do receptor de GLP-1 ganharam popularidade, em virtude da melhora do controle da glicose e anorexia e perda de peso associadas em alguns usuários. Entretanto, as questões de segurança relativas a esses fármacos podem impedir o seu uso futuro.

INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DPP-4)

A **sitagliptina**, a **saxagliptina** e a **linagliptina** são inibidores da DPP-4, a enzima que degrada os hormônios da incretina. Esses fármacos aumentam os níveis circulantes do GLP-1 nativo e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), o que, em última análise, diminui as excursões de glicose pós-prandiais ao aumentar a secreção de insulina mediada pela glicose e ao diminuir os níveis de glucagon. Esses agentes foram aprovados como terapia adjuvante da dieta e exercício no tratamento de indivíduos portadores de diabetes tipo 2 que não conseguiram alcançar as metas glicêmicas.

A **sitagliptina** tem biodisponibilidade oral de mais de 85%, alcança concentrações máximas dentro de 1 a 4 horas e apresenta meia-vida de aproximadamente 12 horas. É excretada sobretudo na urina (87%), em parte por secreção tubular ativa. O metabolismo hepático é limitado e mediado, em grande parte, pela isoforma CYP3A4 do citocromo e, em menor grau, pela CPY2C8. Os metabólitos exibem atividade insignificante. A dose habitual é de 100 mg por via oral, uma vez ao dia. A sitagliptina foi estudada como monoterapia e em associação com metformina, sulfanilureias e Tzds. A terapia com sitagliptina resultou em reduções dos níveis de HbA_{1c} entre 0,5% e 1%.

Os efeitos colaterais comuns consistem em nasofaringite, infecções respiratórias superiores, cefaleias e hipoglicemia quando o fármaco é associado a secretagogos da insulina ou a insulina. Existem relatos após a comercialização do fármaco de pancreatite aguda (fatal e não fatal) e reações alérgicas e de hipersensibilidade graves. A sitagliptina deve ser imediatamente interrompida se for constatada a ocorrência de pancreatite ou de reações alérgicas e de hipersensibilidade. A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal, e talvez seja necessário ajustá-la para se evitar a hipoglicemia em caso de terapia concomitante com secretagogos da insulina ou insulina.

A **saxagliptina** é administrada por via oral, em uma dose diária de 2,5 a 5 mg. O fármaco alcança concentrações máximas em 2 horas (4 horas para o metabólito ativo). Ocorre ligação mínima às proteínas, e o fármaco sofre metabolismo hepático pela CYP3A4/5. O principal metabólito é ativo, e a excreção ocorre por via tanto renal quanto hepática. A meia-vida plasmática terminal é de 2,5 horas para a saxagliptina e de 3,1 horas para o metabólito ativo. Recomenda-se um ajuste da dose para indivíduos com comprometimento renal e uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4/5, como agentes antivirais, antifúngicos e certos agentes antibacterianos.

A saxagliptina foi aprovada como monoterapia e em associação a biguanidas, sulfonilureias e Tzds. Não foi estudada em associação à insulina. Durante estudos clínicos conduzidos, a monoterapia e a terapia de combinação com sitagliptina resultou em redução dos níveis de HbA_{1c} na faixa de 0,4% a 0,9%.

Os efeitos colaterais consistem em aumento da taxa de infecções (do trato respiratório superior e urinário), cefaleias, edema periférico (quando associada a uma Tzd), hipoglicemia (quando associada a uma sulfonilureia) e reações de hipersensibilidade (urticária, edema facial). Pode ser necessário reduzir a dose de um secretagogo da insulina ou da insulina concomitantemente administrada para impedir o desenvolvimento de hipoglicemia.

A **linagliptina** é o fármaco mais recentemente introduzido dessa classe. Parece ter propriedades semelhantes às da sitagliptina e da saxagliptina. Foi aprovada para uso como monoterapia e em associação com metformina, glimepirida e pioglitazona.

TERAPIA DE ASSOCIAÇÃO — AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS E MEDICAÇÃO INJETÁVEL

Terapia de associação no diabetes melito tipo 2

A incapacidade de manter uma boa resposta terapêutica com o passar do tempo, em virtude da diminuição progressiva da massa de células beta, redução da atividade física, declínio da massa corporal sem gordura ou aumento da deposição de gordura ectópica, continua sendo um problema desconcertante do manejo do diabetes tipo 2. Pode haver necessidade de

múltiplas medicações para se obter o controle da glicemia. A não ser que exista alguma contraindicação, o tratamento clínico deve ser iniciado com biguanida. Se houver fracasso clínico com a monoterapia com metformina, acrescenta-se um segundo agente ou insulina. O fármaco de segunda linha pode consistir em secretagogo da insulina, Tzd, terapia baseada em incretinas, análogo da amilina ou um inibidor da glicosidase; existe preferência pelas sulfonilureias ou pela insulina, devido ao custo, efeitos colaterais e questões de segurança. A terapia de terceira linha pode incluir metformina, vários outros medicamentos orais ou um não insulínico injetável e metformina e terapia intensificada com insulina. A terapia de quarta linha recomendada consiste em insulina intensificada, com ou sem metformina ou Tzd.

A. Terapia de associação a agonistas do receptor de GLP-1

A exenatida e a liraglutida foram aprovadas para uso em indivíduos que não conseguem obter o controle glicêmico desejado com metformina, sulfonilureias, metformina mais sulfonilureias ou (para a liraglutida) metfomina mais sulfonilureias e Tzds. A hipoglicemia representa um risco quando se utilizam agonistas dos receptores de GLP-1 com um secretagogo da insulina ou com insulina. As doses desses últimos fármacos devem ser reduzidas no início da terapia e depois tituladas.

B. Terapia de associação a inibidores da DPP-4

A sitagliptina, a saxagliptina e a linaglitaptina foram aprovadas para uso em indivíduos que não conseguem obter o controle glicêmico desejado com metformina, sulfonilureias ou Tzds. A hipoglicemia representa um risco quando se utilizam inibidores da DPP-4 com um secretagogo da insulina ou com insulina, podendo ser necessário um ajuste da dose desses últimos fármacos para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia.

C. Terapia de associação a pranlintida

A pranlintida foi aprovada para administração concomitante nas refeições em indivíduos com diabetes tipo 2 com insulina, metformina ou sulfonilureia, que são incapazes de alcançar os níveis-alvo de glicose pós-prandiais. A terapia de associação resulta em diminuição significativa das excursões de glicose pós-prandiais. Em geral, é necessário reduzir as doses de insulina ou sulfonilureias para evitar hipoglicemia.

D. Terapia da associação a insulina

A insulina administrada ao deitar foi sugerida como adjuvante da terapia com fármacos antidiabéticos orais em pacientes com diabetes tipo 2 que não conseguem responder à terapia oral em doses máximas. Embora não tenha sido formalmente aprovada pela FDA, a prática clínica evoluiu e passou a incluir as sulfonilureias, as meglitinidas, os derivados D-fenilalanina, as biguanidas, as tiazolidinedionas, os inibidores da α-glicosidase, os agonistas do receptor de GLP-1, os inibidores da DPP-4 e os sequestradores de ácidos biliares, administrados com a insulina. Entretanto, as diretrizes de prática dos comitês nacionais e internacionais recomendam evitar a polifarmácia, particularmente com agentes de custo mais alto, e recomendam com insistência a introdução precoce da insulina quando o indivíduo é incapaz de alcançar os alvos glicêmicos.

Os indivíduos que não conseguem obter controle da glicemia com insulina ao deitar, conforme descrito, geralmente, necessitam de reposição integral de insulina, com múltiplas injeções diárias do hormônio. Os secretagogos da insulina são redundantes quando o indivíduo está recebendo múltiplas injeções de insulina por dia; entretanto, pacientes com grande resistência à insulina podem beneficiar-se da adição de metformina. Quando se acrescenta a metformina ao esquema de um pacientes que já usa insulina, é preciso monitorar rigorosamente o nível de glicemia, devendo-se diminuir a dose de insulina, se necessário, para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia.

Terapia de associação no diabetes melito tipo 1

Os secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglitinidas ou derivados de D-fenilalanina), as Tzds, as metforminas, os inibidores da α-glicosidase, os agonistas dos receptores de GLP-1, os inibidores DPP-4 ou os sequestradores de ácidos biliares *não* estão aprovados para uso no diabetes tipo 1.

Terapia de associação a pranlintida

A pranlintida foi aprovada para administração concomitante nas refeições em indivíduos com diabetes tipo 1 que apresentam controle deficiente da glicose após a ingestão de alimento, a despeito da terapia apropriada com insulina. A adição de pranlintida leva à redução significativa das excursões pós-prandiais da glicose; em geral, as doses de insulina nas refeições devem ser reduzidas para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia.

■ GLUCAGON

Química e metabolismo

O glucagon é sintetizado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas (Tabela 41-1). O glucagon é um peptídeo — idêntico em todos os mamíferos —, constituído de uma única cadeia de 29 aminoácidos, com peso molecular de 3.485. A clivagem proteolítica seletiva converte uma grande molécula precursora com PM com cerca de 18.000 para glucagon. Um dos precursores intermediários consiste em um peptídeo de 69 aminoácidos, denominado **glicentina**, que contém a sequência do glucagon intercalada entre extensões peptídicas.

O glucagon sofre extensa degradação no fígado e no rim, bem como no plasma e nos sítios receptores teciduais. Em virtude de sua rápida absorção pelo plasma, é necessário resfriar os tubos de coleta, bem como acrescentar inibidores das enzimas proteolíticas, quando são obtidas amostras de sangue para imunoensaio do glucagon circulante. A meia-vida do plasma é de 3 a 6 minutos, ou seja, semelhante à da insulina.

"Glucagon intestinal"

Foi detectada a presença de imunorreatividade da glicentina em células do intestino delgado, bem como nas células alfa do pâncreas e nos efluentes do pâncreas perfundido. As células intestinais secretam enteroglucagon, uma família de peptídeos semelhantes ao glucagon, da qual a glicentina é um membro, juntamente com os peptídeos semelhantes ao glucagon 1 e 2 (GLP-1 e GLP-2). Ao contrário das células alfa do pâncreas, as células intestinais carecem das enzimas necessárias para converter os precursores do glucagon em glucagon verdadeiro pela extensão carboxiterminal da molécula.

Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)

A função dos enteroglucagons ainda não foi esclarecida, embora os peptídeos menores liguem-se a receptores hepáticos de glucagon, onde exercem atividade parcial. Um derivado da forma de 37 aminoácidos do GLP-1, que carece dos primeiros seis aminoácidos (GLP-1[7-37]), é um poderoso estimulante da síntese e liberação de insulina e da massa de células beta. Além disso, inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e exerce efeito anorético. Após a ingestão oral de glicose, o GLP-1, com outro hormônio intestinal, GIP, responde por até 70% da secreção induzida de insulina. O GLP-1 representa a forma predominante do GLP no intestino humano e foi denominado *insulinotropina*. Tem sido considerado como agente terapêutico potencial para o diabetes tipo 2. Entretanto, o GLP-1 exige infusão subcutânea contínua para produzir uma redução duradoura da hipoglicemia tanto em jejum quanto pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2; por conseguinte, a sua utilidade clínica é limitada. A exenatida e a liraglutida (ver anteriormente) são análogos agonistas do receptor de GLP-1, com meias-vidas mais práticas.

Efeitos farmacológicos do glucagon

A. Efeitos metabólicos

Os primeiros seis aminoácidos na extremidade aminoterminal da molécula de glucagon ligam-se a receptores específicos acoplados à proteína G_s, presentes nas células hepáticas. Isso leva ao aumento de AMPc, que facilita o catabolismo do glicogênio armazenado, e aumenta a gliconeogênese e a cetogênese. O resultado farmacológico imediato da infusão de glucagon consiste em elevar a glicemia à custa do glicogênio hepático armazenado. O hormônio não exerce nenhum efeito sobre o glicogênio do musculoesquelético, presumivelmente devido à ausência de receptores de glucagon. A administração de quantidades farmacológicas de glucagon provoca a liberação de insulina das células beta normais do pâncreas, de catecolaminas de feocromocitomas e de calcitonina das células do carcinoma medular.

B. Efeitos cardíacos

O glucagon exerce um poderoso efeito inotrópico e cronotrópico pelo coração que é mediado pelo mecanismo de AMPc descrito anteriormente. Por conseguinte, o hormônio produz um efeito muito semelhante aos agonistas dos receptores β-adrenérgicos, sem a necessidade de receptores β-funcionais.

C. Efeitos sobre o músculo liso

O glucagon em grandes doses produz relaxamento profundo do intestino. Em contraste com os efeitos já citados do peptídeo, essa ação sobre o intestino pode ser causada por mecanismos distintos pela adenilciclase.

Usos clínicos

A. Hipoglicemia grave

O glucagon é usado principalmente no tratamento de emergência das reações hipoglicêmicas graves que ocorrem em pacientes portadores de diabetes tipo 1, quando o estado de consciência impede a alimentação oral, e o uso de glicose intravenosa não é possível. Na atualidade dispõe-se de glucagon recombinante em frascos de 1 mg para uso parenteral (*Glucagon Emergency Kit*). Foram desenvolvidos *sprays* nasais para essa finalidade; todavia, ainda não receberam a aprovação da FDA.

B. Diagnóstico endócrino

Vários testes utilizam o glucagon para o diagnóstico de distúrbios endócrinos. Em pacientes com diabetes melito tipo 1, um teste de pesquisa clássico da reserva secreta das células beta do pâncreas utiliza 1 mg de glucagon administrado na forma de bolo intravenoso. Como os pacientes tratados com insulina produzem anticorpos anti-insulina circulantes que interferem nos radioimunoensaios da insulina, utiliza-se a determinação do peptídeo C para indicar a secreção das células beta.

C. Superdosagem de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos

O glucagon é algumas vezes útil para reverter os efeitos tardios de superdosagem dos agentes β-bloqueadores, em virtude de sua capacidade de aumentar a produção de AMPc no coração. Todavia, não é clinicamente útil no tratamento da insuficiência cardíaca.

D. Radiologia do intestino

O glucagon tem sido muito usado em radiologia como auxiliar da visualização do intestino, em virtude de sua capacidade de relaxá-lo.

Reações adversas

A administração de glucagon pode resultar em náuseas transitória e vômitos ocasionais. Em geral, esses efeitos são leves, e o glucagon é relativamente desprovido de reações adversas graves. Não deve ser utilizado em pacientes com feocromocitoma.

■ POLIPEPTÍDEO AMILOIDE DAS ILHOTAS (IAPP, AMILINA)

A amilina é um peptídeo de 37 aminoácidos, originalmente derivado de depósitos amiloides das ilhotas do pâncreas de pacientes com diabetes tipo 2 de longa duração ou insulinomas. A amilina é produzida pelas células beta do pâncreas, acondicionada no interior de glânulos da célula beta em uma concentração equivalente à 1 a 2% da insulina e cossecretada com a insulina de modo pulsátil e em resposta a estímulos secretores fisiológicos. Ocorre liberação de cerca de 1 molécula de amilina para cada 10 moléculas de insulina. A amilina circula em uma forma glicosilada (ativa) e não glicosilada (inativa), com concentrações fisiológicas que variam de 4 a 25 pmol/L, sendo excretada principalmente pelo rim. A amilina parece ser um membro da superfamília de peptídeos neurorreguladores, apresentando homologia de 46% com o peptídeo relacionado com o gene da calcitonia, CGRP (ver Capítulo 17). O efeito fisiológico da amilina consiste em modular a liberação de insulina, atuando como retroalimentação negativa sobre a secreção de insulina. Em doses farmacológicas, a amilina reduz a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico por um mecanismo mediado pelo vago e diminui centralmente o apetite. Um análogo da amilina, a **pranlintida** (ver seção anterior), difere da amilina pela substituição da prolina nas posições 25, 28 e 29. Em virtude dessas modificações, a pranlintida é solúvel e não sofre autoagregação, sendo apropriada para uso farmacológico.

RESUMO Fármacos usados no diabetes

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INSULINAS				
• De ação rápida: Lispro, asparto, glulisina • De ação curta: Regular • De ação intermediária: NPH • De ação longa: Detemir, glargina	Ativam o receptor de insulina	Reduzem a glicose circulante • promovem o transporte e a oxidação da glicose; síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas; regulação da expressão gênica	Diabetes tipos 1 e 2	Parenteral (SC ou IV) • a duração varia (ver o texto) • *Toxicidade:* Hipoglicemia, ganho de peso, lipodistrofia (rara)
SULFONILUREIAS				
• Glipizida • Glibenclamida • Glimepirida	Secretagogos da insulina: Fecham os canais de K^+ nas células beta • aumentam a liberação de insulina	Em pacientes com células beta funcionais, reduzem a glicose circulante • aumento da síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas • regulação gênica	Diabetes tipo 2	Ativas por via oral • Duração de 10 a 24 horas • *Toxicidade:* Hipoglicemia, ganho de peso
• *Tolazamida, tolbutamida, clorpropamida: Sulfonilureias mais antigas, de menor potência e maior toxicidade; raramente usadas*				
GLITINIDAS				
• Repaglinida	Secretagogos da insulina: Semelhantes às sulfonilureias com alguma superposição nos sítios de ligação	Em pacientes com células beta funcionais, reduz a glicose circulante • aumenta a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas • regulação gênica	Diabetes tipo 2	Oral • Início de ação muito rápido e curta duração (de 5 a 8 horas) • *Toxicidade:* Hipoglicemia
• Nateglinida	Secretagogos da insulina: Semelhantes às sulfonilureias com alguma superposição nos sítios de ligação	Em pacientes com células beta funcionais, reduz a glicose circulante • aumenta a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas • regulação gênica	Diabetes tipo 2	Oral • Início muito rápido e curta duração de ação (menos de 4 horas) • *Toxicidade:* Hipoglicemia
BIGUANIDAS				
• Metformina	Obscuro: Redução da gliconeogênese hepática e renal	Diminuição da produção de glicose endógena	Diabetes tipo 2	Oral • Concentração plasmática máxima em 2 a 3 horas • *Toxicidade:* Sintomas gastrintestinais, acidose láctica (raramente) • não pode ser usada se houver comprometimento da função renal/hepática • insuficiência cardíaca congestiva (ICC), estados de hipoxia/acidose, alcoolismo
INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE				
• Ascarbose, miglitol	Inibição das α-glicosidases intestinais	Reduz a conversão do amido e dissacarídeos a monossacarídeos • reduz a glicemia pós-prandial	Diabetes tipo 2	Oral • Início rápido • *Toxicidade:* Sintomas gastrintestinais • Não podem ser usados se houver comprometimento da função renal/hepática, distúrbios intestinais

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
TIAZOLIDINEDIONAS				
• Pioglitazona	Regula a expressão gênica por meio de sua ligação ao PPAR-γ e PPAR-α	Reduz a resistência à insulina	Diabetes tipo 2	Oral • de ação longa (mais de 24 horas) • *Toxicidade:* Retenção de líquido, edema, anemia, ganho de peso, edema macular, fraturas ósseas em mulheres • não pode ser usada na presença de ICC, doença hepática
• Rosiglitazona	Regula a expressão gênica por meio de sua ligação ao PPAR-γ	Reduz a resistência à insulina	Diabetes tipo 2	Oral • de ação longa (mais de 24 horas) • *Toxicidade:* Retenção de líquido, edema, anemia, ganho de peso, edema macular, fraturas ósseas em mulheres • não pode ser usada na presença de ICC, doença hepática • pode agravar a doença hepática
AGONISTAS DO RECEPTOR DE POLIPEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1 (GLP-1)				
• Exanitida	Análogo dos receptores de GLP-1	Reduz as excursões pós-prandiais da glicose: Aumenta a liberação de insulina mediada pela glicose, reduz os níveis de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui o apetite	Diabetes tipo 2	Parenteral (SC) • meia-vida de 2,4 horas • *Toxicidade:* Náuseas, cefaleia, vômitos, anorexia, perdas discreta de peso, pancreatite
• *Liraglutida: Semelhante à exenatida; duração de até 24 horas; reações imunes, possível risco de carcinoma da tireoide*				
INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DPP-4)				
• Sitagliptina	Inibidor da DPP-4: Bloqueia a degradação do GLP-1, eleva os níveis circulantes de GLP-1	Reduz as excursões pós-prandiais da glicose: Aumenta a liberação de insulina mediada pela glicose, reduz os níveis de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui o apetite	Diabetes tipo 2	Oral • meia-vida de 12 horas • ação de 24 horas • *Toxicidade:* Rinite, infecções respiratórias altas, cefaleia, pancreatite, raramente reações alérgicas
• *Saxagliptina, linagliptina: Semelhantes à sitagliptina; duração de ação mais longa*				
ANÁLOGO DA AMILINA				
• Pranlintida	Análogo da amilina: Liga-se aos receptores de amilina	Reduz as excursões pós-prandiais de glicose: Diminui os níveis de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui o apetite	Diabetes tipos 1 e 2	Parenteral (SC) • início rápido • meia-vida de 48 minutos • *Toxicidade:* Náuseas, anorexia, hipoglicemia, cefaleia
SEQUESTRADORES DOS ÁCIDOS BILIARES				
Cloridrato de colesevelam	Liga-se aos ácidos biliares	Reduz a glicose por mecanismos desconhecidos	Diabetes tipo 2	Oral • duração de ação de 24 horas • *Toxicidade:* Constipação intestinal, indigestão, flatulência

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



SULFONILUREIAS

Clorpropamida
Oral: comprimidos de 100, 250 mg

Glimepirida
Oral: comprimidos de 1, 2, 4 mg

Glipizida
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; comprimidos de liberação prolongada de 10 mg

Glibenclamida
Oral: comprimidos de 1,25; 2,5; 5 mg; comprimidos micronizados de Glynase PresTab

Tolezamida
Oral: comprimidos de 100, 250, 500 mg

Tolbutamida
Oral: comprimidos de 500 mg

MEGLITINIDA E FÁRMACOS RELACIONADOS

Nateglinida
Oral: comprimidos de 60, 120 mg

Repaglinida
Oral: comprimidos de 0,5; 1, 2 mg

BIGUANIDA

Metformina
Oral: comprimidos de 500, 850, 1.000 mg; comprimidos de liberação prolongada (XR) de 500, 750, 1.000 mg; solução de 500 mg/5mL

ASSOCIAÇÕES COM METFORMINA[2]

Glipizida mais metformina
Oral: comprimidos de 2,5/250, 2,5/500, 5/500 mg

Glibenclamida mais metoformina
Oral: comprimidos de 1,25/250, 2,5/500, 5/500 mg

Pioglitazona mais metformina
Oral: comprimidos de 15/500, 15/850 mg

Repaglinida mais metformina
Oral: comprimidos de 1/500, 2/500 mg

Rosiglitazona mais metformina
Oral: comprimidos de 1/500, 2/500, 4/500, 2/1.000, 4/1.000 mg

Saxagliptina mais metformina
Oral: comprimidos de 5/500, 5/1.000, 2,5/1.000 mg

Sitagliptina mais metformina
Oral: comprimidos de 50/500, 50/1.000 mg

DERIVADOS DA TIAZOLIDINEDIONA

Pioglitazona
Oral: comprimidos de 15, 30, 45 mg

Rosiglitazona
Oral: comprimidos de 2, 4, 8 mg

ASSOCIAÇÃO DE TIAZOLIDINEDIONA

Pioglitazona mais glimepirida
Oral: comprimidos de 30/2, 30/4 mg

Rosiglitazona mais glimepirida
Oral: comprimidos de rosiglitazona/glimepirida de 4/1, 4/2, 4/4, 8/2, 8/4 mg

INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE

Acarbose
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

Miglitol
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

ANÁLOGOS DA AMILINA

Pranlintida
Parenteral: frasco de 0,6, 1 mg/mL

AGONISTAS DOS RECEPTORES DO POLIPEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1

Exenatida
Parenteral: 250 mcg/mL

Liraglutida
Parenteral: 0,6, 1 mg/mL

INIBIDORES DA DIPEPTÍDIL PEPTIDASE-4

Linagliptina
Oral: comprimidos [TK]

Saxagliptina
Oral: comprimidos de 2,5, 5 mg

Sitagliptina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100 mg

SEQUESTRADOR DE ÁCIDOS BILIARES

Cloridrato de colesevelam
Oral: comprimidos de 625 mg, envelopes de 1.875; 3,75 g para suspensão roal

GLUCAGON

Glucagon
Parenteral: 1 mg de pó liofilizado para reconstituição para injeção

[1] Ver Tabela 41-1, sobre preparações de insulina.
[2] Há outras associações.

REFERÊNCIAS

Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes Study Group: Effects oft intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545.

Adler AI et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. Br Med J 2000;321:412.

ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560.

Baggio LA et al.: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131.

Bloomgarden ZT: Gut-derived incretin hormones and new therapeutic approaches. Diabetes Care 2004;27:2554.

Bowker SL et al.: Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care 2006;29:254.

Chaisson JL et al.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486.

Chapman I et al.: Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetologia 2005;48:838.

Davis TM et al.: The continuing legacy of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. Med J Aust 2004;180:104.

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2003;348:2294.

Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. Diabetes 2005; 54:1150.

Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393.

Dormandy JA et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomized controlled trial. Lancet 2005,366:1279.

Dunning BE et al.: Alpha cell function in health and disease: Influence of glucagon-like peptide-1. Diabetologia 2005;48:1700.

Dupre J: Extendin-4 normalized postcibial glycemic excursions in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3469.

Dupre J: Glycemic effects of incretins in type 1 diabetes mellitus: A concise review, with emphasis on studies in humans. Regul Pept 2005;128:149.

Erdmann E et al.: Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: Results from the PROactive study (PROactive 20). Diabetes 2010;2:212.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S5.

Gaede P et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580.

Grossman S: Differentiating incretin therapies based on structure, activity, and metabolism: focus on liraglutide. Pharmacotherapy 2009;29(12 Pt 2):25S.

Hanefeld M et al.: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: Meta-analysis of seven long term studies. Eur Heart J 2004;25:10.

Heinemann L et al.: Time action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 2000;23:644.

Heptulla RA et al.: The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. Diabetes 2005; 54:1100.

Home PD et al.. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28.

Houten SM et al.: Endocrine functions of bile acids. EMBO J 2006;25:1419.

Kahn SE et al.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427.

Kido Y et al.: The insulin receptor and its cellular targets. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:972.

Kitabchi A et al.: Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1541.

Kolterman O et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health-Syst Pharm 2005;62:173.

Lefebvre P et al.: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 2009;89:147.

Levien TL: Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2001;35:1426.

Lincoff AM et al.: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (a meta-analysis of randomized trials). JAMA 2007;298:1180.

Nathan DM et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006;29:1963.

Nauck MA et al.: Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. Regul Pept 2005;128:135.

Neumiller JJ et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2010;30:463.

Nissen SE et al.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457.

Ottensmeyer FP et al.: Mechanism of transmembrane signalling: Insulin binding and the insulin receptor. Biochemistry 2000;39:12103.

Plank J et al.: A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. Diabetes Care 2005;28:1107.

Ranganath LR: The entero-insular axis: Implications for human metabolism. Clin Chem Lab Med 2008;46:43.

Ratner RE et al.: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long term glycemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: A 1-year randomized controlled trial. Diabetic Med 2004;21:1204.

Reitman ML et al.: Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine. J Clin Invest 2007;117:1226.

Riche DM et al.: Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy. Pharmacotherapy 2010; posted 10.05.2010 www.medscape.com.

Schmitz O et al.: Amylin agonists: A novel approach in the treatment of diabetes. Diabetes 2004;53(Suppl 3):S233.

Singh S et al.: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone (a meta-analysis). JAMA 2007;298:1189.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies: UKPDS 49. JAMA 1999;281:2005.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Essa paciente apresenta múltiplos fatores de risco para diabetes tipo 2. Embora não tenha história pregressa de hipoglicemia em jejum, intolerância à glicose ou diabetes gestacional, existem outros fatores de risco. Outras avaliações que devem ser obtidas incluem concentração de HbA_{1c}, exame de retina com pupila dilatada, exames laboratoriais basais, exame de urina para razão microalbumina/creatinina, nível plasmático de creatinina e exame neurológico. É preciso ensinar a paciente a utilizar um glicosímetro e a monitorar os níveis de glicemia com amostra de punção digital; além disso, é necessário encaminhá-la a um nutricionista para instruções dietéticas e fornecer-lhe uma orientação para automanejo do diabetes. Pressupondo-se que ela não tenha nenhum comprometimento renal ou hepático, as intervenções higiênicas (dieta e exercício) e a administração de metformina devem constituir a primeira linha de tratamento. Se a paciente não conseguir obter um controle adequado da glicemia com a metformina, deve-se acrescentar outro agente, como secretagogo da insulina (i.e., sulfonilureias, meglitinida ou nateglinida), insulina ou outra medicação antidiabética

CAPÍTULO

42

Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo

Daniel D. Bikle, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 65 anos de idade é encaminhado pelo seu médico de atendimento primário a um especialista, a fim de avaliar uma possível osteoporose e tratá-la. O paciente procurou assistência médica em virtude de dor lombar. As radiografias da coluna mostraram algumas alterações degenerativas da coluna lombar, além de várias deformidades em cunha na coluna torácica. O paciente é fumante de longa data (fuma até dois maços por dia) e toma de 2 a 4 taças de vinho no jantar, porém mais nos fins de semana. Tem bronquite crônica, presumivelmente devido ao tabagismo, e foi tratado muitas vezes com prednisona oral para as exacerbações da bronquite. No momento, está usando prednisona, 10 mg/dia. O exame revela cifose da coluna torácica, com alguma hipersensibilidade à punho-percussão sobre a coluna torácica. A DEXA (absorciometria por raios X de dupla energia) da coluna lombar está "dentro dos limites normais", porém o radiologista assinalou que a leitura talvez esteja equivocada, devido a alterações degenerativas. A medição do quadril mostra um escore T (número de desvios-padrão com que a densitometria óssea do paciente difere daquela de um adulto jovem normal) no colo do fêmur de –2,2. Que outras avaliações devem ser consideradas, e que tipo de tratamento deve ser iniciado?

FARMACOLOGIA BÁSICA

O cálcio e o fosfato, os principais componentes minerais do osso, também constituem dois dos minerais de maior importância para a função celular geral. Assim, o organismo desenvolveu mecanismos complexos para manter cuidadosamente a homeostasia do cálcio e do fosfato (Figura 42-1). No adulto, cerca de 98% de 1 a 2 kg de cálcio e 85% de 1 kg de fósforo são encontrados no osso, o principal reservatório desses minerais. Esse reservatório é dinâmico, com constante remodelagem do osso e rápida troca do mineral ósseo com o mineral existente no líquido extracelular. O osso também atua como principal meio de sustentação estrutural do corpo e fornece o espaço para a hematopoiese. Essa relação é mais do que casual, visto que os elementos da medula óssea afetam os processos esqueléticos, assim como os elementos esqueléticos afetam o processo da hematopoiese. A ocorrência de anormalidades na homeostasia do mineral ósseo pode levar a uma grande variedade de disfunções celulares (p. ex., tetania, coma, fraqueza muscular), bem como a distúrbios de sustentação estrutural do corpo (p. ex., osteoporose com fraturas) e perda da capacidade hematopoiética (p. ex., osteopetrose infantil).

O cálcio e o fosfato penetram no organismo a partir do intestino. Nos EUA, a dieta média fornece 600 a 1.000 mg por dia, dos quais cerca de 100 a 250 mg são absorvidos. Essa quantidade representa a absorção efetiva, visto que ocorre tanto absorção (principalmente no duodeno e na porção superior do jejuno) quanto secreção (sobretudo no íleo). A quantidade de fósforo presente na dieta norte-americana é aproximadamente igual à do cálcio. Entretanto, a eficácia de absorção (sobretudo no jejuno) é maior e varia de 70 a 90%, conforme a ingestão. No estado de equilíbrio dinâmico, a excreção renal de cálcio e de fosfato compensa a absorção intestinal. Em geral, mais de 98% do cálcio filtrado e 85% do fosfato filtrado são reabsorvidos pelos rins. O movimento do cálcio e do fosfato pelos epitélios intestinais e renais é rigorosamente regulado. A disfunção do intestino (p. ex., espru não tropical) ou dos rins (p. ex., insuficiência renal crônica) pode comprometer a homeostasia do mineral ósseo.

Três hormônios atuam como principais reguladores da homeostasia do cálcio e do fosfato: o **paratormônio (PTH)**, **o fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23)** e a **vitamina D** (Figura 42-2). A vitamina D consiste em um pró-hormônio, mais do que um verdadeiro hormônio, visto que ainda deve ser metabolizada para adquirir atividade biológica. O PTH estimula a produção do metabólito ativo da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), nos rins. Outros tecidos também produzem $1,25(OH)_2D$; o controle

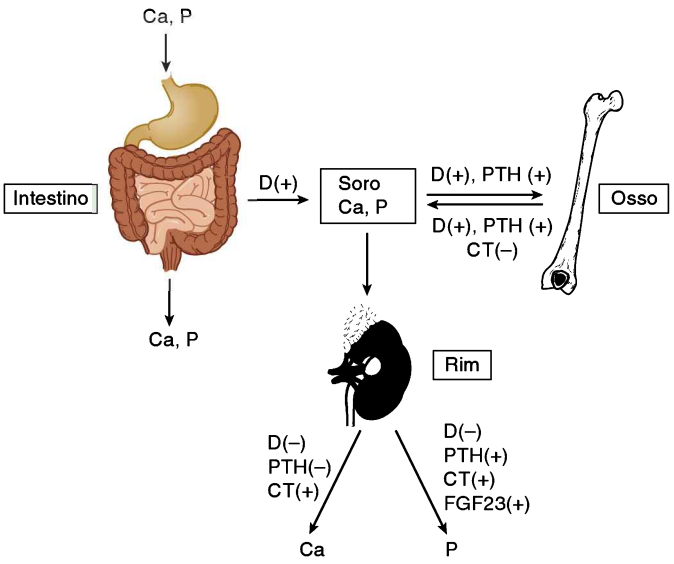


FIGURA 42-1 Mecanismos que contribuem para a homeostasia do mineral ósseo. As concentrações séricas de cálcio (Ca) e de fósforo (P) são controladas principalmente por três hormônios, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D, D), o fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23) e o paratormônio (PTH), por meio de sua ação sobre a absorção a partir do intestino e do osso e sobre a excreção renal. O PTH e a 1,25(OH)$_2$D aumentam a passagem do cálcio e do fósforo do osso para o soro e estimulam a formação óssea. A 1,25(OH)$_2$D também aumenta a absorção de cálcio e de fosfato pelo intestino. No rim, a 1,25(OH)$_2$D diminui a excreção tanto de cálcio quanto de fosfato, enquanto o PTH reduz a excreção de cálcio, mas aumenta a de fósforo. A FGF23 estimula a excreção renal de fosfato. A calcitonina (CT) é um regulador menos crítico da homeostasia do cálcio; todavia, em concentrações farmacológicas, pode reduzir os níveis séricos de cálcio e de fósforo ao inibir a reabsorção óssea e ao estimular a sua excreção renal. O processo de retroalimentação pode alterar os efeitos apresentados; por exemplo, a 1,25(OH)$_2$D aumenta indiretamente a excreção de cálcio pela urina por meio de um aumento da absorção de cálcio pelo intestino e inibição de secreção de PTH, assim como pode aumentar a excreção de fosfato pela urina, devido à absorção aumentada de fosfato pelo intestino e estimulação da produção de FGF23.

dessa produção difere daquele nos rins, conforme discutido adiante. A complexa inter-relação entre o PTH, o FGF23 e a 1,25(OH)$_2$D é abordada de modo pormenorizado a seguir. Em resumo, a 1,25(OH)$_2$D suprime a produção de PTH, assim como o cálcio, enquanto o fosfato estimula a secreção de PTH. A 1,25(OH)$_2$D estimula a absorção intestinal de cálcio e de fosfato. A 1,25(OH)$_2$D e o PTH promovem tanto a formação quanto a reabsorção óssea, em parte ao estimularem a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e dos osteoclastos. Tanto o PTH quanto o 1,25(OH)$_2$D intensificam a retenção renal de cálcio; todavia, o PTH promove a excreção renal de fosfato, enquanto a 1,25(OH)$_2$D promove a sua reabsorção renal. O FGF23 é um hormônio recentemente descoberto, produzido sobretudo pelo osso, estimula a excreção renal de fosfato e inibe a produção renal de 1,25(OH)$_2$D. Por sua vez, a 1,25(OH)$_2$D e o fosfato estimulam a produção de FGF23.

Outros hormônios — calcitonina, prolactina, hormônio do crescimento, insulina, hormônio tireoidiano, glicocorticoides e esteroides sexuais — influenciam a homeostasia do cálcio e do fosfato em determinadas circunstâncias fisiológicas, podendo ser considerados como reguladores secundários. A deficiência ou o excesso desses reguladores secundários dentro de uma faixa fisiológica não produzem o distúrbio da homeostasia do cálcio e do fosfato, observado em situações de deficiência ou de excesso de PTH, de FGF23 e de vitamina D. Entretanto, alguns desses reguladores secundários — em particular a calcitonina, os glicocorticoides e os estrogênios — são terapeuticamente úteis e serão discutidos em seções posteriores.

Além desses reguladores hormonais, o próprio cálcio e o fosfato, outros íons, como sódio e fluoreto, e uma variedade de fármacos (bifosfonatos, plicamicina e diuréticos) também alteram a homeostasia do cálcio e do fosfato.

PRINCIPAIS REGULADORES HORMONAIS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

PARATORMÔNIO

O PTH é um hormônio peptídico de cadeia simples, constituído de 34 aminoácidos. É produzido pelas glândulas paratireoides, em uma forma precursora de 115 aminoácidos, sendo 31 aminoterminais remanescentes clivados antes de sua secreção. No interior da glândula, existe uma protease sensível ao cálcio, com a capacidade de clivar o hormônio intacto em fragmentos, proporcionando, assim, um mecanismo pelo qual o cálcio limita a produção de PTH. Um segundo mecanismo envolve o receptor sensor de cálcio que, quando estimulado por este, diminui a produção e a secreção de PTH. As glândulas paratireoides também contêm o receptor de vitamina D e a enzima CYP27B1, que produz o metabólito ativo da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)$_2$D), permitindo, assim, a supressão da produção de PTH pela 1,25(OH)$_2$D circulante ou produzida de modo endógeno. A atividade biológica reside na região aminoterminal, de modo que o PTH 1-34 sintético (disponível como teriparatida) é totalmente ativo. A perda dos primeiros aminoácidos aminoterminais elimina a maior parte da atividade biológica.

A depuração metabólica do PTH intacto é rápida com meia-vida de crescimento calculada em minutos. A maior parte da depuração ocorre no fígado e nos rins. Os fragmentos carboxiterminais inativos, produzidos pelo metabolismo do hormônio intacto, apresentam uma depuração muito mais baixa, particularmente na presença de insuficiência renal. No passado, isso explicava os níveis muito elevados de PTH observados em pacientes com insuficiência renal, quando o hormônio era determinado por radioimunoensaio dirigidos à região carboxiterminal. Na atualidade, a maioria dos ensaios de PTH diferencia o PTH 1-34 intacto dos grandes fragmentos inativos, de modo que é possível avaliar de maneira mais apurada o estado do PTH biologicamente ativo em pacientes com insuficiência renal.

O PTH regula o fluxo de cálcio e de fosfato através das membranas celulares no osso e nos rins, resultando em aumento dos níveis séricos de cálcio e redução dos de potássio (Figura 42-1). No osso, o PTH aumenta a atividade e o número de osteoclastos, as células responsáveis pela absorção óssea (Figura 42-2). Todavia, essa estimulação dos osteoclastos não

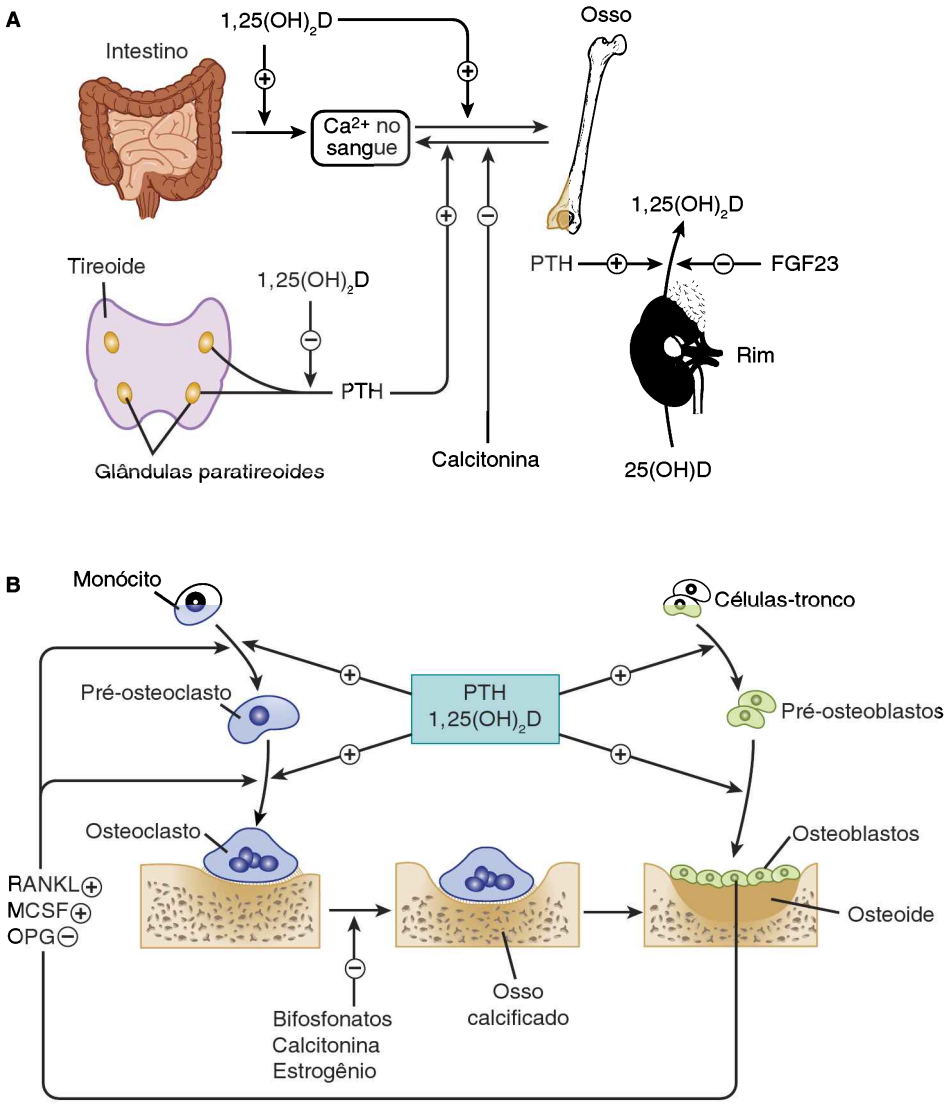


FIGURA 42-2 Interações hormonais no controle da homeostasia do mineral ósseo. No organismo (**A**), a 1,25-di-hidroxivitmaina D ($1,25(OH)_2D$) é produzida pelos rins, sob o controle do paratormônio (PTH), que estimula a sua produção, e do fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23), que inibe a sua produção. Por sua vez, a $1,25(OH)_2D$ inibe a produção de PTH pelas glândulas paratireoides e estimula a liberação de $1,25(OH)_2D$ do osso. A $1,25(OH)_2D$ é o principal regulador da absorção intestinal de cálcio e de fosfato. No osso (**B**), tanto o PTH quanto a $1,25(OH)_2D$ regulam a formação e a regulação óssea, sendo cada um capaz de estimular ambos os processos. Esses efeitos ocorrem por meio da estimulação da proliferação e diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos, a célula formadora de osso. O PTH e a $1,25(OH)_2D$ estimulam a expressão do RANKL, que, com o MCSF, estimula a diferencial e a ativação subsequente do osteoclasto, a célula de reabsorção do osso. O FGF23 em excesso leva ao desenvolvimento de osteomalacia por meio da inibição de $1,25(OH)_2D$ e redução dos níveis de fosfato. MCSF, fator estimulador de colônias de macrófagos; OPG, osteoprotegerina; RANKL, ligante do receptor para ativação do fator –κB nuclear.

constitui um efeito direto. Na verdade o PTH atua sobre o osteoblasto (a célula formadora de osso), induzindo formas solúveis ligadas à membrana e secretadas de uma proteína denominada **ligante de RANK** (**RANKL**). O RANKL atua sobre os osteoclastos e seus precursores, aumentando tanto o número quanto a atividade dos osteoclastos. Essa ação aumenta a remodelagem do osso, uma sequência específica de eventos celulares, iniciada pela reabsorção óssea osteoclástica e seguida de formação óssea osteoblástica. Foi desenvolvido um anticorpo que inibe a ação do RANKL (**denosumabe**) para o tratamento da reabsorção óssea excessiva em pacientes com osteoporose e certos cânceres. Embora tanto a formação quanto a reabsorção óssea sejam intensificadas pelo PTH, o efeito final do excesso de PTH endógeno consiste em aumento da reabsorção óssea. Entretanto, a administração de PTH exógeno em doses pequenas e intermitentes aumenta a formação óssea, sem estimular inicialmente a reabsorção do osso. Essa ação anabólica efetiva pode ser indireta, envolvendo outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Isso levou à aprovação do PTH 1-34 recombinante (**teriparatida**) para o tratamento da osteoporose. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular de cálcio e de magnésio, porém reduz a reabsorção de fosfato, aminoácido, bicarbonato, cloreto e sulfato de sódio. Outra ação importante do PTH sobre os rins consiste na estimulação da produção de 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$).

VITAMINA D

A vitamina D é um secosteroide produzido na pele a partir do 7-desidrocolesterol, sob a influência da irradiação ultravioleta. A vitamina D também é encontrada em certos alimentos, além de ser utilizada na suplementação de derivados do leite. Tanto a forma natural (vitamina D_3, colecalciferol) quanto a forma derivada de vegetais (vitamina D_2, ergocalciferol) estão presentes na dieta. Essas formas diferem, visto que o ergocalciferol contém uma dupla ligação (C_{22-23}) e um grupo metila adicional na cadeia lateral (Figura 42-3). O ergocalciferol e seus metabólitos ligam-se com menos firmeza do que o colecalciferol e seus metabólitos à proteína de ligação da vitamina D, a principal proteína de transporte desses compostos no sangue; além disso, ambos apresentam uma via de catabolismo diferente. Em consequência, suas meias-vidas são mais curtas do que as dos metabólitos do colecalciferol. Isso influencia as estratégias de tratamento, conforme discutido adiante. Todavia, as etapas essenciais no metabolismo e as atividades biológicas dos metabólitos ativos são comparáveis, de modo que, com essa exceção, os comentários a seguir aplicam-se de igual modo a ambas as formas de vitamina D.

A vitamina D é um precursor de diversos metabólitos biologicamente ativos (Figura 42-3). A vitamina D é inicialmente hidroxilada no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (25[OH] D). Esse metabólito é ainda convertido nos rins em diversas outras formas, entre as quais a 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) e a 24,25-di-hidroxivitamina D ($24,25[OH]_2D$) são as mais bem estudadas. A regulação do metabolismo da vitamina D é complexa, envolvendo o cálcio, o fosfato e uma variedade de hormônios, dos quais o mais importantes são o PTH, que estimula a produção de $1,25(OH)_2D$ pelos rins, e o FGF23, que a inibe. Entre os metabólitos naturais, apenas a vitamina D e $1,25(OH)_2D$ (na forma de calcitriol) estão disponíveis para uso clínico (Tabela 42-1). Diversos análogos da $1,25(OH)_2D$ foram sintetizados com a finalidade de estender a utilidade desse metabólito a uma variedade de condições não clássicas. O calcipotriol, por exemplo, está sendo utilizado no tratamento da psoríase, um distúrbio cutâneo hiperproliferativo (Capítulo 61). O doxercalciferol e o paricalcitrol foram aprovados para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. Outros análogos estão sendo investigados para o tratamento de várias doenças malignas.

A vitamina D e seus metabólitos circulam no plasma firmemente ligados à proteína de ligação da vitamina D. Essa α-globulina liga-se à 25(OH) D e $24,25(OH)_2D_3$ com alta afinidade comparável e à vitamina D e $1,25(OH)_2D$ com menor afinidade. Conforme assinalado, a afinidade com os metabólitos D_2 é menor do que com os metabólitos D_3. Nos indivíduos normais, a meia-vida terminal do calcifediol é de 23 dias, ao passo que, nos indivíduos anéfricos, atinge 42 dias. A meia-vida da $24,25(OH)_2D$ é provavelmente semelhante. Estudos com marcadores isotópicos com vitamina D demonstraram uma rápida depuração no sangue. O fígado parece ser o principal órgão de depuração. O excesso de vitamina D é armazenado no tecido

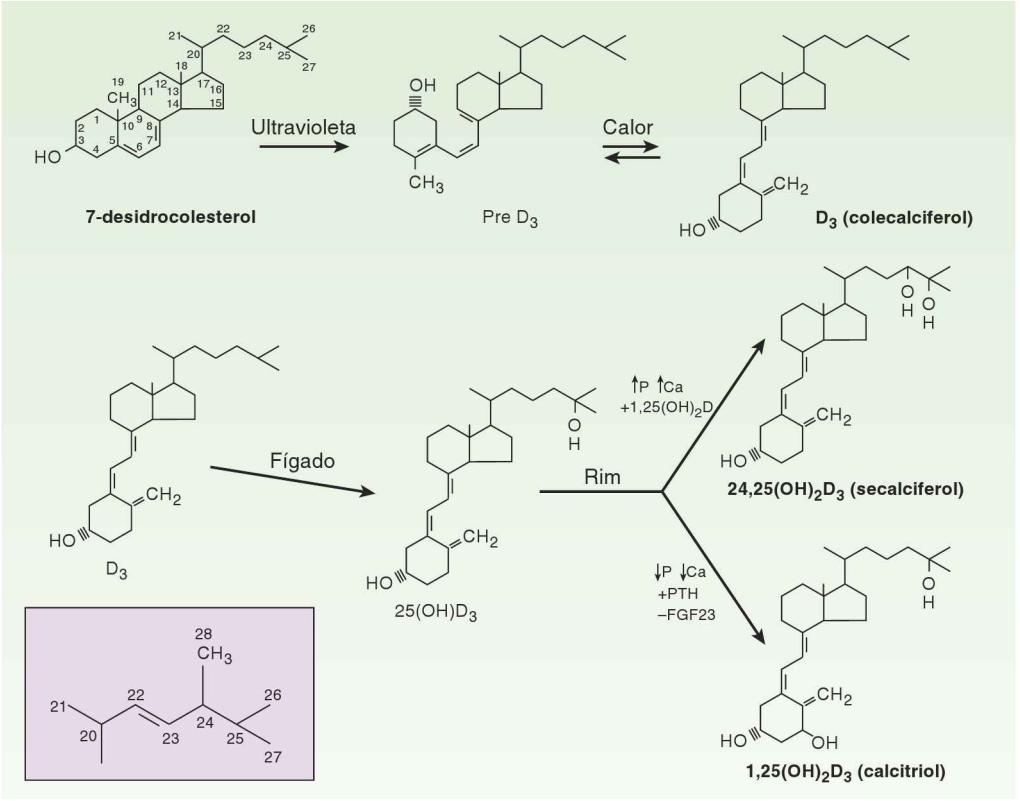


FIGURA 42-3 Conversão do 7-desidrocolesterol em vitamina D_3 e metabolismo da vitamina D_3 em 1,25-di-hidroxivitamina D_3, ($1,25[OH]_2D_3$) e 24,25-di-hidroxivitamina D_3 ($24,25[OH]_2D_3$). O controle desta última etapa é exercido primariamente no nível dos rins, onde os baixos níveis séricos de fósforo e de cálcio e os níveis elevados de paratormônio favorecem a produção de $1,25(OH)_2D_3$, enquanto o fator de crescimento dos fibroblastos 23 inibe a sua produção. A inserção mostra a cadeia lateral do ergosterol. O ergosterol sofre transformação semelhante em vitamina D_2 (ergocalciferol), que, por sua vez, é metabolizada a 25-hidroxivitamina D_2, 1,25-di-hidroxivitamina D_2 e 24,25-di-hidroxivitamina D_2. Nos seres humanos, os derivados correspondentes de D_2 e D_3 exercem efeitos equivalentes, embora sejam diferentes na sua farmacocinética.

TABELA 42-1 Vitamina D e seus principais metabólitos e análogos

Nomes químicos e genéricos	Abreviatura
Vitamina D_3; colecalciferol	D_3
Vitamina D_2; ergocalciferol	D_2
25-hidroxivitamina D_3; calcifediol	$25(OH)_2 D_3$
1,25-di-hidroxivitamina D_3; calcitriol	$1,25(OH)_2 D_3$
24,25- di-hidroxivitamina D_3; secalciferol	$24, 25 (OH)_2 D_3$
Di-hidrotaquisterol	DHT
Calcipotrieno (calcipotriol)	Nenhuma
1α-hidroxivitamina D_2; doxercalciferol	$1\alpha(OH) D_2$
19-nor-1,25-di-hidroxivitamina D_2; paricalcitol	19-nor-$1,25(OH)D_2$

adiposo. Nos seres humanos, a depuração metabólica do calcitriol indica uma rápida renovação, com meia-vida terminal da ordem de horas. Vários dos análogos da $1,25(OH)_2D$ ligam-se de modo fraco à proteína de ligação da vitamina D. Em consequência, a sua depuração é muito rápida, com meia-vida terminal da ordem de minutos. Esses análogos possuem poucos dos efeitos hipercalcêmicos e hipercalciúricos do calcitriol, constituindo um importante aspecto de seu uso no tratamento de certas condições, como psoríase e hiperparatireoidismo.

O mecanismo de ação dos metabólitos da vitamina D continua sendo objeto de investigação ativa. Entretanto, a $1,25(OH)_2D$ está bem definida como o agente mais potente para a estimulação do transporte intestinal de cálcio e de fosfato e para a reabsorção óssea. A $1,25(OH)_2D$ parece atuar sobre o intestino ao induzir a síntese de nova proteína (p. ex., proteína de ligação do cálcio e TRPV6, um canal de cálcio intestinal) e ao modular o fluxo de cálcio por meio da borda em escova e das membranas basolaterais por um processo que não exige a síntese de nova proteína. A ação molecular da $1,25(OH)_2D$ sobre o osso recebeu menos atenção. Todavia, à semelhança do PTH, a $1,25(OH)_2D$ pode induzir o RANKL nos osteoblastos, bem como proteínas, como a osteocalcina, que pode regular o processo de mineralização. Os metabólitos 25(OH)D e 24, $25(OH)_2D$ são estimuladores muito menos potentes do transporte intestinal de cálcio e de fosfato ou da reabsorção óssea. Entretanto, a 25(OH)D parece mais potente do que a $1,25(OH)_2D$ na estimulação de cálcio e de fosfato e pode constituir o principal metabólito que regula o fluxo de cálcio e a contratividade no músculo. Existem receptores específicos da $1,25(OH)_2D$ nos tecidos-alvo. Entretanto, o papel e até mesmo a existência de receptores separados para a 25(OH)D e para a 24, $25(OH)_2D$ permanecem controvertidos.

O receptor de $1,25(OH)_2D$ é encontrado em muitos tecidos — e não apenas no osso, no intestino e nos rins. Nesses tecidos "não clássicos", a $1,25(OH)_2D$ exerce diversas ações, inclusive a regulação da secreção do PTH, da insulina e da renina, a diferenciação das células dendríticas, bem como das células T, e a proliferação e diferenciação de determinado número de células cancerosas. Por esse motivo, a utilidade clínica da $1,25(OH)_2D$ e de seus análogos está em fase de expansão.

FATOR DE CRESCIMENTO DOS FIBROBLASTOS 23

O FGF23 é uma proteína de cadeia simples com 251 aminoácidos, incluindo uma sequência-líder de 24 aminoácidos. Esse fator inibe a produção de $1,25(OH)_2D$ e a reabsorção do fosfato (por meio dos cotransportadores de fosfato de sódio NaPi 2a e 2c) nos rins, resultando em hipofosfatemia e níveis circulantes inapropriadamente baixos de $1,25(OH)_2D$. Embora o FGF23 tenha sido originalmente identificado em certos tumores mesenquimatosos, os osteoblastos e os osteócitos no osso parecem constituir o seu principal local de produção. Outros tecidos também produzem o FGF23, embora em níveis mais baixos. O FGF23 exige *O*-glicosilação para a sua secreção, uma glicosilação mediada pela glicosiltransferase GALNT3. A ocorrência de mutações na GALNT3 resulta em depósito anormal de fosfato de cálcio nos tecidos periarticulares (calcinose tumoral), com níveis elevados de fosfato e de $1,25(OH)_2D$. O FGF23 normalmente é inativado por clivagem em um sítio RXXR (aminoácidos 176-179). A ocorrência de mutações nesse sítio leva ao excesso de FGF23, constituindo o problema subjacente ao raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. Uma doença semelhante, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, deve-se a mutações na PHEX, uma endopeptidase, que a princípio se acreditava estar envolvida na clivagem do FGF23. Entretanto, constatou-se que tal conceito é inválido, e o mecanismo pelo qual a ocorrência de mutações em PHEX leva a níveis aumentados de FGF23 permanece obscuro. O FGF23 liga-se a receptores de FGF 1 e 3c na presença do receptor acessório Klotho. Tanto o receptor Klotho quanto o receptor de FGF devem estar presentes para sinalização. A ocorrência de mutações em Klotho interrompe a sinalização do FGF23, resultando em níveis elevados de fosfato e de $1,25(OH)_2D$, o que tem sido caracterizado como envelhecimento prematuro. A produção de FGF23 é estimulada pela $1,25(OH)_2D$ e inibida, direta ou indiretamente, pela proteína da matriz dentinária 1 (DMP1) encontrada nos osteócitos. A ocorrência de mutações na DMP1 leva a níveis elevados de FGF23 e ao desenvolvimento de osteomalacia.

INTERAÇÃO DE PTH, FGF23 E VITAMINA D

A Tabela 42-2 fornece um resumo das principais ações de PTH, FGF23 e vitamina D sobre os três tecidos-alvo principais: intestino, rins e ossos. O efeito final do PTH consiste em elevar os níveis séricos de cálcio e reduzir os de fosfato; o efeito final do FGF23 é diminuir o nível sérico de fosfato; o efeito final da vitamina D consiste em elevar ambos os níveis. A regulação da homeostasia do cálcio e do fosfato é obtida por meio de importantes alças de retroalimentação. O cálcio é um dos dois principais reguladores da secreção de PTH. Liga-se a um novo local de reconhecimento de íons, que faz parte de um novo receptor acoplado à proteína G_q, denominado receptor sensor de cálcio (CaSR), que utiliza o sistema de segundo mensageiro de fosfoinositídeo para estabelecer uma ligação entre alterações na concentração extracelular de cálcio e alterações do cálcio livre intracelular. À medida que os níveis séricos de cálcio aumentam e ativam esse receptor, os níveis intracelulares de cálcio aumentam e inibem a secreção de PTH. Essa inibição da secreção de PTH pelo cálcio, com a inibição da secreção de renina e do fator natriurético atrial, é o oposto do efeito em outros tecidos, como as células beta do pâncreas, em que o cálcio estimula a sua secreção. O fosfato regula a secreção de PTH direta e indiretamente por meio da formação de complexos com o cálcio no soro. Como a glândula paratireoide detecta a concentração livre ionizada de cálcio extracelular, os aumentos nos níveis séricos de fosfato reduzem o cálcio ionizado, levando a

TABELA 42-2 Ações do paratormônio (PTH), da vitamina D e do FGF23 sobre intestino, ossos e rins

	PTH	Vitamina D	FGF23
Intestino	Aumento da absorção de cálcio e de fosfato (por meio da produção aumentada de $1,25(OH)_2D$)	Absorção aumentada de cálcio e de fosfato por $1,25(OH)_2D$	Absorção diminuída de cálcio e de fosfato por meio da produção diminuída de $1,25(OH)_2$
Rins	Excreção diminuída de cálcio; excreção aumentada de fosfato	Possibilidade de diminuição da excreção de cálcio e de fosfato por 25(OH)D e $1,25(OH)_2D$[1]	Aumento da excreção de fosfato
Ossos	Aumento da reabsorção de cálcio e de fosfato por altas doses. As doses baixas podem aumentar a formação óssea	Aumento da reabsorção de cálcio e de fosfato por $1,25(OH)_2D$; a formação óssea pode ser aumentada por $1,25(OH)_2D$ e $24,25(OH)_2D$	Diminuição da mineralização devido à hipofosfatemia e baixos níveis de$1,25(OH)_2D$; mas pode haver uma ação direta sobre o osso
Efeito final sobre os níveis séricos	Aumento dos níveis séricos de cálcio; diminuição dos níveis séricos de fosfato	Aumento dos níveis séricos de cálcio e de fosfato	Níveis séricos de fosfato diminuídos

[1] Efeito direto. A vitamina D também aumenta indiretamente o cálcio urinário, devido ao aumento da absorção de cálcio pelo intestino e à diminuição do PTH.

uma maior secreção de PTH. Essa regulação por retroalimentação é apropriada para o efeito final do PTH, que consiste em elevar os níveis séricos de cálcio e reduzir os de potássio. De forma semelhante, cálcio e fosfato em níveis elevados reduzem a quantidade de $1,25(OH)_2D$ produzida pelos rins e aumentam a de 24, $25(OH)_2D$ sintetizada.

Os níveis séricos elevados de cálcio atuam direta e indiretamente ao reduzirem a secreção de PTH. Os níveis séricos elevados de fosfato exercem uma ação direta e indireta, aumentando os níveis de FGF23. A $1,25(OH)_2D$ aumenta os níveis séricos de cálcio e de fosfato, enquanto a $24,25(OH)_2D$ exerce menos efeito; essa regulação por retroalimentação também é apropriada. A $1,25(OH)_2D$ inibe diretamente a secreção de PTH (independentemente de seu efeito sobre o cálcio sérico) por meio de um efeito inibitório direto sobre a transcrição do gene do PTH. Esse processo fornece outra alça de retroalimentação negativa. Em pacientes com insuficiência renal crônica, que com frequência apresentam produção deficiente de $1,25(OH)_2D$, a perda dessa alça de retroalimentação mediada pela $1,25(OH)_2D$, aliada ao comprometimento da excreção de fosfato e absorção intestinal de fosfato, tende a provocar desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. A capacidade da $1,25(OH)_2D$ inibir a secreção de PTH está sendo explorada com o uso de calcitriol, que exerce menos efeito sobre o nível sérico de cálcio, devido a seu efeito menor sobre a absorção intestinal desse mineral. Tais fármacos são úteis no tratamento do hiperparatireoidismo secundário que acompanha a doença renal crônica e também podem ter utilidade em casos selecionados de hiperparatireoidismo primário. A $1,25(OH)_2D$ também estimula a produção de FGF23. Isso completa a alça de retroalimentação negativa, visto que o FGF23 inibe a produção de $1,25(OH)_2D$, enquanto promove a hipofosfatemia, a qual, por sua vez, inibe a produção de FGF23 e estimula a de $1,25(OH)_2D$.

REGULADORES HORMONAIS SECUNDÁRIOS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

Diversos hormônios modulam as ações do PTH, do FGF23 e da vitamina D no processo de regulação da homeostasia do mineral ósseo. Em comparação com o PTH, com o FGF23 e com a vitamina D, o impacto fisiológico dessa regulação secundária sobre a homeostasia do mineral ósseo é de menor importância. Entretanto, quando presentes em quantidades farmacológicas, vários desses hormônios, inclusive a calcitonina, os glicocorticoides e os estrogênios, têm ações sobre os mecanismos homeostáticos do mineral ósseo passíveis de exploração terapêutica.

CALCITONINA

A calcitonina, secretada pelas células parafoliculares da tireoide dos mamíferos, é um hormônio peptídico de cadeia simples, com 32 aminoácidos e peso molecular de 3.600. A existência de uma ponte de dissulfeto entre as posições 1 e 7 é essencial para sua atividade biológica. A calcitonina é produzida a partir de um precursor com PM de 15.000. Existem diversas formas circulantes de calcitonina, cujo tamanho varia desde o monômero (PM de 3.600) até formas com PM aparente de 60.000. Não se sabe se essa heterogeneidade inclui formas precursoras ou oligômeros de ligação covalente. Em virtude de sua heterogeneidade clínica, as preparações de calcitonina são padronizadas por bioensaio em ratos. A atividade é comparada com um padrão, mantido pelo Research Council (MRC), e expresso em unidades como MRC.

Nos seres humanos, o monômero de calcitonina tem meia-vida de cerca de 10 minutos. A calcitonina de salmão apresenta meia-vida mais longa, tornando-se mais apropriada como agente terapêutico. Grande parte do processo de depuração ocorre nos rins por metabolismo, e apenas uma pequena quantidade de calcitonina intacta aparece na urina.

Os principais efeitos da calcitonina consistem em reduzir os níveis séricos de cálcio e de fosfato por meio de suas ações sobre o osso e sobre os rins. A calcitonina inibe a reabsorção óssea osteoclástica. Embora a formação do osso não seja afetada de início, após a administração de calcitonina, verifica-se que há uma redução da formação e da reabsorção do osso com o passar do tempo. Nos rins, a calcitonina reduz a reabsorção de cálcio e de fosfato, bem como a de outros íons, inclusive sódio, potássio e magnésio. A calcitonina também afeta outros tecidos, além do osso e dos rins. Em quantidades farmacológicas, a calcitonina diminui a secreção de gastrina e reduz o débito de ácido gástrico, enquanto aumenta a secreção de sódio, potássio, cloreto e água no intestino. A pentagastrina é um potente estimulador da secreção de calcitonina (da mesma forma que a hipocalcemia), sugerindo uma possível relação fisiológica entre a gastrina e a calcitonina. No ser

humano adulto, não há desenvolvimento de qualquer problema facilmente demonstrável na presença de deficiência de calcitonina (tireoidectomia) ou excesso do hormônio (carcinoma medular da tireoide). Entretanto, a capacidade da calcitonina de bloquear a reabsorção óssea e de reduzir os níveis séricos de cálcio fez com que se tornasse um fármaco útil para o tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia e da osteoporose.

GLICOCORTIDOIDES

Os hormônios glicocorticoides alteram a homeostasia do mineral ósseo ao antagonizarem o transporte intestinal de cálcio estimulado pela vitamina D, ao estimularem a excreção renal de cálcio e ao bloquearem a formação óssea. Embora essas observações ressaltem o impacto negativo dos glicocorticoides sobre a homeostasia do mineral ósseo, tais hormônios têm utilidade na reversão da hipercalcemia associada a linfomas e doenças granulomatosas, como a sarcoidose (em que ocorre produção ectópica desregulada de $1,25[OH]_2D$), ou em casos de intoxicação por vitamina D. A administração prolongada de glicocorticoides constitui uma causa comum de osteoporose em adultos e pode levar a uma parada no desenvolvimento esquelético de crianças.

ESTROGÊNIOS

Os estrogênios podem impedir a perda óssea acelerada durante o período da pós-menopausa imediata e, pelo menos transitoriamente, aumentar o osso em mulheres na pós-menopausa.

A hipótese prevalecente formulada para explicar as observações feitas é a de que os estrogênios reduzem a absorção óssea. A administração de estrogênios resulta em aumento dos níveis sanguíneos de $1,25(OH)_2D$, entretanto esses hormônios não têm nenhum efeito direto sobre a produção de $1,25(OH)_2D$ *in vitro*. Os níveis elevados de $1,25(OH)_2D$ *in vivo*, após tratamento com estrogênio, podem resultar da diminuição dos níveis séricos de cálcio e de fosfato e do aumento do PTH. Foram encontrados receptores de estrogênio no osso, e tais hormônios exercem efeitos diretos sobre a remodelagem óssea. Relatos de casos de homens que carecem do receptor de estrogênio ou que são incapazes de produzir estrogênio, devido à deficiência de aromatase, assinalaram a ocorrência de osteopenia pronunciada e ausência de fechamento das epífises. Isso reforça o papel dos estrogênios no desenvolvimento ósseo, mesmo no sexo masculino. A principal aplicação terapêutica da administração de estrogênio em distúrbios da homeostasia do mineral ósseo consiste no tratamento

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O osso sofre um processo de remodelagem contínua, que envolve reabsorção e formação ósseas. Qualquer processo capaz de afetar esse equilíbrio, aumentando a reabsorção em relação à formação óssea, leva ao desenvolvimento de osteoporose. A produção inadequada de hormônios gonadais constitui uma importante causa de osteoporose em homens e mulheres. A terapia de reposição com estrogênios na menopausa constitui uma forma bem estabelecida de impedir a osteoporose em mulheres; entretanto, muitas temem os efeitos colaterais dos fármacos, em particular o risco aumentado de câncer de mama, em consequência do uso contínuo de estrogênio (o risco aumentado e bem demonstrado de câncer endometrial é evitado pela associação do estrogênio com uma progestina), e não desejam a persistência do sangramento menstrual que com frequência acompanha a terapia. O entusiasmo médico por esse tipo de tratamento diminuiu com a demonstração de que ele não protege contra o risco de doença cardíaca e que pode até aumentá-lo. O raloxifeno é o primeiro dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE; ver Capítulo 40) aprovado para a prevenção da osteoporose. O raloxifeno compartilha alguns dos efeitos benéficos do estrogênio sobre o osso, sem aumentar o risco de câncer mamário ou endometrial (na verdade, pode até reduzir o risco de câncer de mama). Apesar de não ser tão efetivo quanto o estrogênio no aumento da densidade óssea, foi constatado que o raloxifeno reduz a incidência de fraturas vertebrais.

Foram também desenvolvidas formas não hormonais de terapia para a osteoporose, com comprovada eficácia na redução do risco de fraturas. Foi demonstrado conclusivamente que os bifosfonatos, como o alendronato, o risedronato e o ibandronato, aumentam a densidade óssea e reduzem as fraturas durante um período de pelo menos 5 anos quando usados de modo contínuo, em uma dose de 10 mg/dia ou 70 mg/semana de alendronato, 5 mg/dia ou 35 mg/semana de risedronato, 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês de ibandronato e, recentemente, zoledronato intravenoso, 5 mg/ano. Estudos clínicos comparativos entre o alendronato e a calcitonina (outro fármaco não estrogênico aprovado para uso na osteoporose) indicaram maior eficácia do alendronato. Pouco absorvidos, os bifosfonatos precisam ser administrados com o estômago vazio ou na forma de infusão intravenosa. Nas dosagens orais mais altas usadas no tratamento da doença de Paget, o alendronato provoca irritação gástrica, embora esse efeito adverso não represente um problema significativo nas doses recomendadas para a osteoporose, quando os pacientes são orientados a tomar o fármaco com água e permanecer em pé. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra o RANKL, muito efetivo na inibição da osteoclastogênese e atividade dos osteoclastos. O denosumabe é administrado em doses de 60 mg por via subcutânea, a cada 6 meses. Todos esses fármacos inibem a reabsorção óssea, com efeitos secundários que inibem a formação do osso. Por outro lado, a teriparatida, a forma recombinante do PTH 1-34, estimula diretamente a formação óssea. Entretanto, a teriparatida precisa ser administrada diariamente por injeção subcutânea. Sua eficácia na prevenção de fraturas parece pelo menos tão grande quanto a dos bifosfonatos. Em todos os casos, é necessário manter um aporte adequado de cálcio e de vitamina D.

Além disso, existem várias outras formas de terapia em projeto. Na Europa, o ranelato de estrôncio, um fármaco que parece estimular a formação óssea e inibir a reabsorção óssea, foi usado durante vários anos com resultados favoráveis em estudos clínicos de grande porte, e aguarda-se a sua aprovação para uso nos EUA. Outras formas novas e promissoras de tratamento em fase de estudos clínicos incluem um anticorpo contra a esclerostina (proteína produzida pelos osteócitos que inibe a formação óssea), o qual demonstrou estimular a formação óssea, bem como inibidores da catepsina K (enzima presente nos osteoclastos que facilita a reabsorção óssea).

ou na prevenção da osteoporose na pós-menopausa. Entretanto, o uso prolongado do estrogênio tem sido abandonado em virtude da preocupação acerca de seus efeitos colaterais. Foram desenvolvidos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSRE) com vistas à conservação dos efeitos benéficos sobre o osso e à minimização dos efeitos deletérios sobre as mamas, sobre o útero e sobre o sistema cardiovascular (ver Quadro: Novas terapias para a osteoporose e Capítulo 40).

AGENTES NÃO HORMONAIS QUE AFETAM A HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, em que a ligação P-O-P foi substituída por uma ligação P-C-P não hidrolisável (Figura 42-4). Os bifosfonatos habitualmente disponíveis incluem o **etidronato**, o **pamidornato**, o **alendronato**, o **risedronato**, o **tiludronato**, o **ibandronato** e o **zoledronato**. Com o desenvolvimento dos bifosfonatos mais potentes, o etidronato raramente é usado.

Os resultados de pesquisas com animais e de estudos clínicos indicam que menos de 10% de uma dose oral desses fármacos são absorvidos. A presença de alimento reduz ainda mais a sua absorção, exigindo a sua administração com estômago vazio. Um importante efeito adverso das formas orais dos bifosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato) consiste em irritação esofágica e gástrica, que limita o uso dessa via por pacientes portadores de distúrbios gastrintestinais altos. Tal complicação pode ser evitada com infusões de pamidronato, zoledronato e ibandronato. A administração intravenosa também possibilita a entrada de maior quantidade do fármaco no corpo e diminui bastante a frequência de administração (p. ex., o zoledronato é infundido uma vez por ano). Quase metade do fármaco absorvido acumula-se no osso, sendo apenas o restante excretado na urina de modo inalterado. A redução da função renal exige diminuição da dose. A porção do fármaco retida no osso depende da taxa de renovação óssea; o fármaco no osso com frequência é retido durante meses e até mesmo anos.

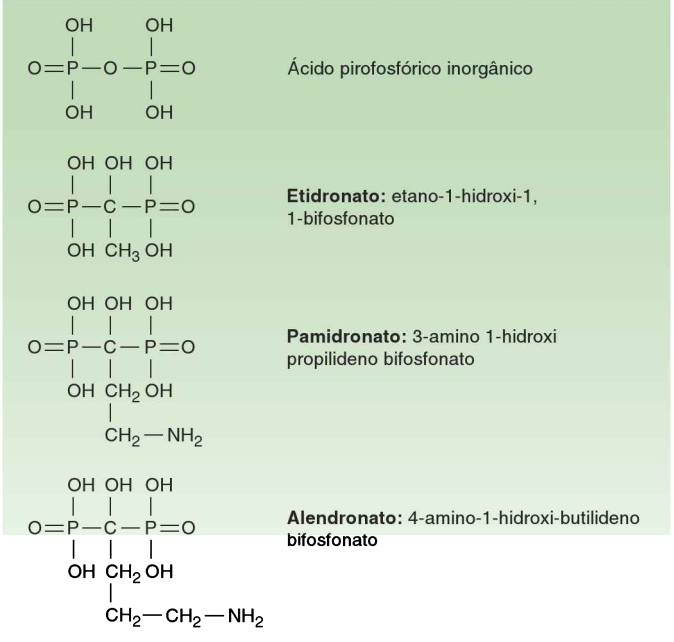


FIGURA 42-4 Estrutura do pirofosfato e dos primeiros três bifosfonatos — o etidronato, o pamidronato e o alendronato — que foram aprovados para uso nos EUA.

Os bifosfonatos exercem múltiplos efeitos sobre a homeostasia do mineral ósseo, tornando-os úteis no tratamento da hipercalcemia associada à neoplasias malignas, doença de Paget e osteoporose (ver Quadro: Novas terapias para a osteoporose). Pelo menos parte de sua utilidade clínica e toxicidade resulta de sua capacidade de retardar a formação e a dissolução dos cristais de hidroxiapatita dentro e fora do sistema esquelético. Alguns dos bifosfonatos mais recentes parecem aumentar a densidade do mineral ósseo bem além do período de dois anos previsto para um fármaco cujos efeitos se limitam a diminuir a reabsorção óssea. Talvez isso se deva a outros efeitos celulares, inclusive inibição da produção de $1,25(OH)_2D$, inibição do transporte intestinal de cálcio, alterações metabólicas das células ósseas (como inibição da glicólise, inibição do crescimento celular e alterações na atividade da fosfatase ácida e fosfatase alcalina).

Os aminobifosfonatos, como alendronato e o risedronato, inibem a farnesilpirofosfato sintase, uma enzima envolvida na via do mevalonato, que parece crítica para a sobrevida do osteoclasto. As estatinas que reduzem o colesterol (p. ex., lovastatina) e que bloqueiam a síntese do mevalonato (ver Capítulo 35) estimulam a formação óssea, pelo menos em estudos com animais. Por conseguinte, a via do mevalonato parece importante na função das células ósseas e proporciona novos alvos para o desenvolvimento de fármacos. Os efeitos sobre a via do mevalonato variam, conforme o bifosfonato (i.e., apenas os aminobifosfonatos exibem essa propriedade) e podem ser responsáveis por algumas das diferenças clínicas observadas nos efeitos dos vários bifosfonatos sobre a homeostasia do mineral ósseo.

Com exceção da indução de um defeito de mineralização por doses de etidronato acima daquelas aprovadas e ocorrência de irritação gástrica e esofágica com os bifosfonatos orais, tais fármacos demonstraram ser desprovidos de efeitos colaterais quando usados nas doses recomendadas para o tratamento da osteoporose. A irritação esofágica pode ser minimizada ao se ingerir o fármaco com água, permanecendo em pé durante 30 minutos, ou pelo uso de formas intravenosas de tais compostos. Quanto a outras complicações, a osteonecrose da mandíbula recebeu considerável atenção, porém é rara em pacientes em uso de doses habituais de bifosfonatos (talvez 1/100.000 paciente/anos). Essa complicação é mais frequente quando utilizadas altas doses intravenosas de zoledronato para controle de metástases ósseas e da hipercalcemia induzida por câncer. Recentemente, surgiu uma preocupação sobre a supressão da renovação óssea, e apareceram relatos de casos de fraturas subtrocantéricas (do fêmur), incomuns em pacientes submetidos a tratamento a longo prazo com bifosfonatos. Essa complicação parece rara, comparável àquela da osteonecrose da mandíbula, porém levou algumas autoridades a recomendarem a interrupção temporária do fármaco (feriado do fármaco ["drug holiday"]) depois de 5 anos de tratamento se a condição clínica exigi-la (i.e., se o risco de fratura com a suspensão do bifosfonato não for considerado alto).

DENOSUMABE

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga ao RANKL, impedindo a sua ação. Conforme já descrito, o RANKL é produzido pelos osteoblastos. Ele

estimula a osteoclastogênese por meio do RANK, o receptor do RANKL encontrado em osteoblastos e seus precursores. Ao interferir na função do RANKL, o denosumabe inibe a formação e a atividade dos osteoclastos. É pelo menos tão efetivo quanto os bifosfonatos potentes na inibição da reabsorção óssea; recentemente, foi aprovado para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e de alguns cânceres (de próstata e de mama). Nesta ultima aplicação, o fármaco limita o desenvolvimento de metástases ósseas ou da perda de osso em decorrência do uso de fármacos que suprimem a função gonadal. O denosumabe é administrado por via subcutânea a cada 6 meses, o que evita os efeitos colaterais gastrintestinais. O fármaco parece bem tolerado, porém existem duas preocupações A primeira delas diz respeito a certas células do sistema imune que também expressam o RANKL, sugerindo a possibilidade de um risco aumentado de infecção associado ao uso do denosumabe. Em segundo lugar, como a supressão da renovação óssea produzida pelo denosumabe assemelha-se àquela dos bifosfonatos potentes, pode haver aumento do risco de osteonecrose da mandíbula e fraturas subtrocantéricas, embora tais complicações não tenham sido relatadas em estudos clínicos que levaram à aprovação do fármaco pela *Food and Drug Administration* (FDA).

CALCIMIMÉTICOS

O **cinacalcete** é o primeiro representante de uma nova classe de fármacos que ativam o receptor censor de cálcio (CaSR). O CaSR exibe ampla distribuição, porém ocorre em maior concentração nas glândulas paratireoides. Ao ativar o CaSR das glândulas paratireoides, o cinacalcete inibe a secreção de PTH. O cinacalcete foi aprovado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica e do carcinoma das paratireoides. Além disso, estão sendo desenvolvidos antagonistas do CaSR, que podem ser úteis em determinadas condições de hipoparatireoidismo ou como meio de estimular a secreção intermitente de PTH no tratamento da osteoporose.

PLICAMICINA (MITRAMICINA)

A plicamicina é um antibiótico citotóxico (ver Capítulo 54), utilizado clinicamente em dois distúrbios do mineral ósseo: a doença de Paget e a hipercalcemia. As propriedades citotóxicas do fármaco parecem envolver a sua ligação ao DNA e interrupção da síntese de DNA dirigida pelo RNA. As razões de sua utilidade no tratamento da doença de Paget e da hipercalcemia ainda não estão esclarecidas, mas talvez se relacionem com a necessidade de síntese proteica para manutenção da reabsorção óssea. As doses necessárias para o tratamento da doença de Paget e da hipercalcemia são cerca de um décimo da quantidade necessária à produção de efeitos tóxicos. Com o desenvolvimento de outros fármacos menos tóxicos, o uso clínico da plicamicina raramente está indicado.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

A química e a farmacologia da família dos tiazídicos são discutidas no Capítulo 15. A principal aplicação das tiazidas no tratamento de distúrbios do mineral ósseo consiste em reduzir a excreção renal de cálcio. Os diuréticos tiazídicos podem aumentar a eficiência do PTH ao estimularem a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, ou atuar secundariamente sobre a reabsorção de cálcio por meio do aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal. No túbulo distal, os diuréticos tiazídicos bloqueiam a reabsorção de sódio na superfície luminal, aumentando a troca de cálcio e sódio na membrana basolateral, com consequente aumento da reabsorção de cálcio no sangue (ver Figura 15-4). As tiazidas demonstraram utilidade na remoção da hipercalciúria e da incidência de formação de cálculos urinários em indivíduos com hipercalciúria idiopática. Parte de sua eficácia na redução da formação de cálculos pode decorrer de sua capacidade de diminuir a excreção urinária de oxalato e de aumentar os níveis urinários de magnésio e zinco, que inibem a formação de cálculos de oxalato de cálcio.

FLUORETO

O fluoreto tem a sua eficácia bem estabelecida na profilaxia das cáries dentárias e foi investigado para o tratamento da osteoporose. Ambas as aplicações terapêuticas tiveram a sua origem em observações epidemiológicas de que moradores de áreas com água naturalmente fluorada (1 a 2 ppm) apresentavam menos incidência de cáries dentárias e de fraturas por compressão vertebral do que os que habitavam áreas com água não fluorada. O fluoreto acumula-se nos ossos e nos dentes, onde pode estabilizar o cristal de hidroxiapatita. Esse mecanismo explica a eficiência do fluoreto no aumento da resistência dos dentes às cáries, porém não explica a capacidade de promover o crescimento do novo osso.

O fluoreto na água potável parece mais efetivo na prevenção da cárie dentária se consumido antes da erupção da dentição permanente. A concentração ideal na água potável é da ordem de 0,5 a 1 ppm. A aplicação tópica é mais efetiva se efetuada por ocasião da erupção dos dentes. Existe pouco benefício adicional quando o fluoreto é administrado após a formação completa da dentição permanente. O excesso de fluoreto na água potável resulta na pigmentação do esmalte e é proporcional à concentração acima de 1 ppm.

Decido à escassez de fármacos que estimulam o crescimento de osso em paciente com osteoporose, o fluoreto foi examinado quanto a tal distúrbio (ver "Osteoporose", adiante). Os resultados de estudos preliminares indicam que o fluoreto, quando usado isoladamente, sem suplementação adequada de cálcio, produz osteomalacia. Estudos mais recentes, nos quais foi feita uma suplementação adequada de cálcio, demonstraram melhoria do equilíbrio do cálcio, bem como aumento do mineral ósseo e do volume de osso trabecular. Apesar desses efeitos promissores do fluoreto sobre a massa óssea, os estudos clínicos realizados não conseguiram demonstrar qualquer redução confiável nas fraturas, e alguns até indicaram aumento da incidência de fraturas. No momento, o fluoreto ainda não foi aprovado pela FDA para o tratamento e para a prevenção da osteoporose e provavelmente não o será.

Os efeitos adversos observados — nas doses empregadas para avaliação do efeito do fluoreto sobre o osso — consistem em náuseas, vômitos, perda de sangue gastrintestinal, artralgias e artrite em uma proporção significativa de pacientes. Em geral, esses efeitos respondem a uma redução da dose ou à administração do fluoreto com alimentos (ou a ambas as medidas).

RANELATO DE ESTRÔNCIO

O ranelato de estrôncio é composto de dois átomos de estrôncio ligados a um íon orgânico, o ácido ranélico. Embora ainda não tenha sido aprovado para uso nos EUA, esse fármaco é utilizado na Europa para o tratamento da osteoporose. O ranelato de estrôncio parece bloquear a diferenciação dos osteoclastos,

enquanto promove a sua apoptose, inibindo, assim, a sua reabsorção óssea. Ao mesmo tempo, o ranelato de estrôncio parece promover a formação óssea. Diferentemente dos bifosfonatos, do denosumabe ou da teriparatida, esse fármaco aumenta os marcadores de formação óssea enquanto inibe os da reabsorção óssea. Estudos clínicos de grande porte demonstraram a sua eficácia no aumento na densidade do mineral ósseo e redução de fraturas da coluna e do quadril. Até o momento, os efeitos tóxicos relatados assemelham-se aos do placebo.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA

Em geral, os indivíduos com distúrbios da homeostasia do mineral ósseo apresentam anormalidades nos níveis séricos ou urinários de cálcio (ou ambos), com frequência acompanhadas de níveis séricos anormais de fosfato. Essas concentrações anormais de minerais podem, por si, causar sintomas, exigindo tratamento imediato (p. ex., coma na hipercalcemia maligna, tetania na hipocalcemia). Com mais frequência, servem como indicadores de um distúrbio subjacente nos reguladores hormonais (hiperparatireoidismo primário), na resposta dos tecidos-alvo (p. ex., doença renal crônica) ou uso incorreto de fármacos (intoxicação por vitamina D). Nessas situações, o tratamento do distúrbio subjacente é de suma importância.

Como o osso e os rins desempenham papéis centrais na homeostasia de mineral ósseo, as condições que a alteram costumam afetar um ou ambos os tecidos secundariamente. Os efeitos sobre o osso podem resultar em osteoporose (perda normal de osso, sendo o osso remanescente histologicamente normal), osteomalacia (formação anormal do osso, devido á mineralização inadequada) ou osteíte fibrosa (reabsorção óssea excessiva com substituição fibrótica das cavidades de reabsorção e medula óssea). Os marcadores bioquímicos de comprometimento esquelético incluem alterações nos níveis séricos da isoenzima esquelética da fosfatase alcalina, osteocalcina, propeptídeos N e C terminais do colágeno tipo 1 (refletindo a atividade osteoblástica) e níveis séricos e urinários de fosfatase ácida resistente ao tartarato e produtos de degradação do colágeno (refletindo a atividade osteoblástica). Ocorre comprometimento renal quando o produto cálcio × fosfato no soro aumenta acima do ponto em que surge calcificação ectópica (nefrocalcinose) ou quando o produto cálcio × oxalato (ou fosfato) na urina excede a saturação, com consequente desenvolvimento de nefrolitíase. Os indicadores iniciais sutis desse comprometimento renal incluem poliúria, noctúria e hipostenúria. Em geral, as evidências radiológicas de nefrocalcinose e cálcio são observadas somente em um estágio posterior. A melhor maneira de se acompanhar o grau de insuficiência renal resultante consiste em monitorar o declínio da depuração de creatinina. Além disso, a doença renal crônica pode constituir uma importante causa de doença óssea, devido à alteração do processamento de cálcio e de fosfato, produção diminuída de $1,25(OH)_2D$ e hiperparatireoidismo secundário.

NÍVEIS SÉRICOS ANORMAIS DE CÁLCIO E FOSFATO

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia provoca depressão do sistema nervoso central, inclusive coma. É potencialmente letal, e as principais causas (além da terapia com tiazídicos) consistem em hiperparatireoidismo e câncer, com ou sem metástases ósseas. As causas menos comuns incluem hipervitaminose D, sarcoidose, síndrome do leite-álcali, insuficiência suprarrenal e imobilização. Com a possível excreção da hipervitaminose D, estes últimos distúrbios raramente exigem uma redução de emergência dos níveis séricos de cálcio. São utilizadas diversas abordagens para o tratamento da crise hipercalcêmica.

Diurese salina

Na hipercalcemia de gravidade suficiente para produzir sintomas, é necessário efetuar uma rápida redução dos níveis séricos de cálcio. As primeiras etapas consistem em reidratação com soro fisiológico e diurese com furosemida, embora a eficácia desse fármaco nessa situação não tenha sido comprovada, e o seu uso para tal propósito parece estar sendo abandonado. Os pacientes que apresentam hipercalcemia grave exibem, em sua maioria, um componente significativo de azotemia pré-renal, devido à desidratação, que impede os rins de compensarem a elevação dos níveis séricos de cálcio ao excretarem maiores quantidades de cálcio na urina. Por conseguinte, a infusão inicial de 500 a 1.000 mL/h de soro fisiológico, para reverter a desidratação e restaurar o fluxo urinário, pode, por si só, baixar significativamente o nível sérico de cálcio. A adição de diurético de alça, como a furosemida, após a reidratação aumenta o fluxo urinário e também inibe a reabsorção de cálcio no ramo ascendente da alça de Henle (ver Capítulo 15). É importante monitorar a pressão venosa central, a fim de evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e edema pulmonar em indivíduos predispostos. Em muitos pacientes, a diurese salina é suficiente para reduzir os níveis séricos de cálcio até um valor em que se pode estabelecer um diagnóstico mais definitivo, além de instituir o tratamento do distúrbio subjacente. Se este não for o caso, ou se houver necessidade de tratamento clínico mais prolongado da hipercalcemia, há outros fármacos, descritos a seguir (discutidos por ordem de preferência).

Bifosfonatos

O pamidronato, na dose de 60 a 90 mg, em infusão durante 2 a 4 horas, e o zelodronato, 4mg, na forma de infusão durante pelo menos 15 minutos, foram aprovados para o tratamento da hipercalcemia dos processos malignos e substituíram, em grande parte, o etidronato menos efetivo para essa indicação. Em geral, os efeitos dos bifosfonatos persistem por várias semanas; entretanto, pode-se repetir o tratamento depois de um intervalo de 7 dias, se houver necessidade, ou comprometimento da função renal. Alguns pacientes apresentam uma síndrome semelhante à influenza autolimitada após a infusão inicial; todavia, as infusões subsequentes em geral não estão associadas a este efeito colateral. Doses repetidas de tais fármacos tem sido associadas a deterioração renal e osteonecrose da mandíbula, porém esse efeito colateral é raro.

Calcitonina

A calcitonina tem-se mostrado útil como tratamento auxiliar em alguns pacientes. A calcitonina em si raramente normaliza os níveis séricos de cálcio; em geral, verifica-se o desenvolvimento de refratariedade, todavia a ausência de toxicidade possibilita a sua administração frequente em altas doses (200 unidades MRC ou mais). Observa-se um efeito sobre os níveis séricos de cálcio dentro de 4 a 6 horas, com duração de 6 a 10 horas. Dispõe-se do calcimar (calcitonina de salmão) para administração parenteral e nasal.

Nitrato de gálio

O nitrato de gálio foi aprovado pela FDA para o tratamento da hipercalcemia dos processos malignos. Esse fármaco inibe a reabsorção óssea. Em uma dose diária de 200 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada na forma de infusão intravenosa contínua em soro glicosado a 5%, durante 5 dias, o nitrato de gálio demonstrou ser superior à calcitonina na redução dos níveis séricos de cálcio em pacientes com câncer. Em virtude de sua nefrotoxicidade potencial, os pacientes devem ser bem hidratados e apresentar um débito renal adequado antes do início da infusão.

Plicamicina (mitramicina)

Em virtude de sua toxicidade, a plicamicina (mitramicina) não constitui o fármaco de primeira escolha no tratamento da hipercalcemia. Entretanto, quando outras formas de terapia falham, a administração intravenosa de 25 a 50 mcg/kg de plicamicina em geral diminui, de modo significativo, os níveis séricos de cálcio dentro de 24 a 48 horas. Esse efeito pode persistir por vários dias. A dose pode ser repetida, quando necessário. O efeito tóxico mais perigoso consiste em ocorrência súbita de trombocitopenia, seguida de hemorragia. Além disso, podem ocorrer hepatotoxicidade e toxicidade renal. A hipocalcemia, as náuseas e os vômitos podem limitar a terapia. O uso desse fármaco deve ser acompanhado de cuidadosa monitoração da contagem das plaquetas, função hepática e renal, e níveis séricos de cálcio.

Fosfato

A administração intravenosa de fosfato constitui, provavelmente, a maneira mais rápida e mais segura de se reduzir o nível sérico de cálcio. Entretanto, trata-se de um procedimento perigoso, se não efetuado corretamente. O fosfato intravenoso só deve ser usado depois que outros métodos de tratamento (bifosfonatos, calcitonina e diurese salina) não conseguiram controlar a hipercalcemia sintomática. O fosfato deve ser administrado lentamente (50 mmol ou 1,5 g de fósforo elementar, durante 6 a 8 horas), sendo substituído pelo fosfato oral (1 a 2 g/dia de fosfato elementar, na forma de um dos sais indicados adiante) tão logo desapareçam os sintomas de hipercalcemia. Os riscos da terapia com fosfato intravenoso incluem hipocalcemia súbita, calcificação ectópica, insuficiência renal aguda e hipotensão. O fosfato por via oral também pode resultar em calcificação ectópica e insuficiência renal, se os níveis séricos de cálcio e de fosfato não foram monitorados com cuidado; todavia, o risco é menor, e o tempo de início, mais prolongado. O fosfato está disponível nas formas oral e intravenosa, como sais de sódio ou de potássio. As quantidades necessárias para se fornecer 1g de fósforo elementar são as seguintes:

Via intravenosa
In-Phos: 40 mL
Hyper-Phos-K: 15 mL

Oral:
Fleet Phospho-Soda: 6,2 mL
Neutra-Phos: 300 mL
K-Phos-Neutral: 4 comprimidos

Glicocorticoides

Os glicocorticoides não desempenham um papel bem definido no tratamento imediato da hipercalcemia. Entretanto, a hipercalcemia crônica da sarcoidose, da intoxicação por vitamina D e de certos cânceres pode responder dentro de vários dias à terapia com glicocorticoides. Em geral, prescreve-se prednisona por via oral, em doses de 30 a 60 mg ao dia, embora a administração de doses equivalentes de outros glicocorticoides seja efetiva. Entretanto, a justificativa para o uso de glicocorticoides difere nessas doenças. A hipercalcemia da sarcoidose é secundária à produção aumentada de 1,25$(OH)_2$D, possivelmente pelo próprio tecido sarcoide. A terapia com glicocorticoides, com o objetivo de reduzir o tecido sarcoide, resulta em restabelecimento dos níveis séricos normais de cálcio e de 1,25$(OH)_2$D. O tratamento da hipervitaminose D com glicocorticoides provavelmente não altera de modo significativo o metabolismo da vitamina D, entretanto acredita-se que reduza o transporte intestinal de cálcio mediado pela vitamina D. Todavia, não foi excluída a ação dos glicocorticoides na redução da reabsorção óssea mediada pela vitamina D. O efeito dos glicocorticoides sobre a hipercalcemia do câncer provavelmente é duplo. As neoplasias malignas que respondem de modo mais satisfatório aos glicocorticoides (i.e., mieloma múltiplo e doenças mieloproliferativas relacionadas) são sensíveis à ação lítica dos glicocorticoides. Por conseguinte, parte do efeito pode estar relacionada com a diminuição da massa e da atividade do tumor. Além disso, foi constatado que os glicocorticoides inibem a secreção ou a eficiência das citosinas elaboradas por mieloma múltiplo e cânceres relacionados que estimulam a reabsorção óssea osteoclástica. Outras causas de hipercalcemia — em particular o hiperparatireoidismo primário — não respondem à terapia com glicocorticoide.

HIPOCALCEMIA

As principais características da hipocalcemia são neuromusculares — tetania, parestesias, laringospasmo, câimbras musculares e convulsões. No adulto, as principais causas de hipocalcemia consistem em hipoparatireoidismo, deficiência de vitamina D, doença renal crônica e má absorção. A hipocalcemia também pode acompanhar a infusão de bifosfonatos potentes e de denosumabe para o tratamento da osteoporose, porém raramente tem qualquer significado clínico, a não ser que o paciente já apresente hipocalcemia por ocasião do início da infusão. A hipocalcemia neonatal constitui um distúrbio comum, que tende a regredir sem qualquer terapia. O papel do PTH, da vitamina D e da calcitonina na síndrome neonatal está em fase de investigação. A administração de grandes infusões de sangue citratado pode produzir hipocalcemia, em consequência da formação de complexos de citrato-cálcio. O cálcio e a vitamina D (ou seus metabólitos) constituem a base do tratamento da hipocalcemia.

Cálcio

Existem várias preparações de cálcio para uso intravenoso, intramuscular e oral. O gliceptato de cálcio (0,45 mEq de cálcio/mL), o gliconato de cálcio (0,45 mEq/mL de cálcio/mL) e o cloreto de cálcio (0,68 a 1,36 mEq/mL de cálcio/mL) estão disponíveis para terapia intravenosa. Prefere-se o gliconato de cálcio por ser menos irritante para as veias. As preparações orais incluem carbonato de cálcio (40% de cálcio), lactato de cálcio (13% de cálcio), fosfato de cálcio (25% de cálcio) e citrato de cálcio (21% de cálcio). O carbonato de cálcio com frequência constitui o tratamento de escolha, em virtude de sua alta porcentagem de cálcio, fácil disponibilidade, baixo custo e propriedades antiácidas. Em pacientes com acloridria, o carbonato de cálcio deve ser administrado nas refeições, para aumentar sua absorção, ou substituído pelo citrato de cálcio, que é absorvido mais adequadamente. Há associações de vitamina D e cálcio, porém o tratamento deve ser individualizado, de acordo com cada paciente e cada doença em particular, exigindo uma flexibilidade que se perde com as associações de doses fixas.

O tratamento da hipocalcemia sintomática grave pode consistir em uma infusão lenta de 5 a 20 mL de gliconato de cálcio a 10%. A infusão rápida pode provocar arritmias cardíacas. A hipocalcemia menos grave [e mais bem tratada com formas orais suficientes para fornecer cerca de 400 a 1.200 mg de cálcio elementar (1 a 3 g de carbonato de cálcio) por dia. A dose precisa de ajuste para se evitar o desenvolvimento de hipercalcemia e hipercalciúria.

Vitamina D

Nos casos em que há necessidade de ação rápida, a $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), em uma dose diária de 0,25 a 1 mcg, é o metabólito da vitamina D de escolha, em virtude de sua capacidade de elevar os níveis séricos de cálcio dentro de 24 a 48 horas. O calcitriol também aumenta a concentração sérica de fosfato, embora essa ação não seja habitualmente observada na fase inicial do tratamento. Os efeitos combinados do calcitriol e de todos os outros metabólitos e análogos da vitamina D sobre o cálcio e sobre o fosfato exigem uma cuidadosa monitoração dos níveis desses minerais de particular importância, a fim de se evitar a ocorrência de calcificação ectópica secundária a um produto anormalmente elevado de cálcio em comparação com o fosfato sérico. Como a escolha do metabólito ou do análogo apropriado da vitamina D para tratamento a longo prazo da hipocalcemia depende da natureza da doença subjacente, o leitor poderá encontrar uma discussão mais pormenorizada do tratamento com vitamina D nas doenças específicas.

HIPERFOSFATEMIA

A hiperfosfatemia, que representa uma complicação comum da insuficiência renal, também é observada em todos os tipos de hipotireoidismo (idiopático, cirúrgico e pseudo-hipoparatireoidismo), na intoxicação por vitamina D e na rara síndrome de calcinose tumoral (em geral devido à deficiência do FGF23 bioativo). O tratamento de emergência da hiperfosfatemia raramente é necessário, mas pode ser efetuado por meio de diálise ou de infusões de glicose e insulina. Em geral, o controle da hiperfosfatemia envolve a restrição do fosfato dietético, bem como o uso de géis de ligação do fosfato, como **sevelamer** e suplementos de cálcio. Em virtude de seu potencial de induzir doença óssea associada ao alumínio, os antiácidos que contêm esse lemento devem ser usados de modo parcimonioso e apenas quando outras medidas não conseguem controlar a hiperfosfatemia. Em pacientes com doença renal crônica, o entusiasmo com o uso de grandes doses de cálcio para controlar a hiperfosfatemia diminuiu devido ao risco de calcificação ectópica.

HIPOFOSFATEMIA

A hipofosfatemia está associada a uma variedade de condições, inclusive hiperparatireoidismo primário, deficiência de vitamina D, hipercalciúria idiopática, condições associadas a um aumento do FGF23 bioativo (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e autossômico dominante e osteomalacia induzida por tumor), outras formas de perda renal de fosfato (p. ex., síndrome de Fanconi), uso excessivo de agentes de ligação do fosfato e nutrição parenteral com conteúdo inadequado de fosfato. A hipofosfatemia aguda pode resultar em diminuição dos níveis intracelulares de fosfatos orgânicos de alta energia (p. ex., ATP), interferir na transferência normal do oxigênio da hemoglobina para os tecidos ao diminuir os níveis eritrocitários de 2,3-difosfoglicerato e provocar rabdomiólise. Entretanto, raramente são observados efeitos clínicos agudos significativos da hipofosfatemia, e o tratamento de emergência geralmente não está indicado. Os efeitos a longo prazo da hipofosfatemia incluem fraqueza muscular proximal e mineralização óssea anormal (osteomalacia). Por conseguinte, deve-se evitar o desenvolvimento de hipofosfatemia durante outras formas de terapia passíveis de levar à hipofosfatemia (p. ex., agentes de ligação do fosfato, certos tipos de ligação parenteral), devendo ser tratada em condições que causam hipofosfatemia, como as várias formas de raquitismo hipofosfatêmico. As formas orais de fosfato já foram mencionadas.

DISTÚRBIOS ESPECÍFICOS ENVOLVENDO OS HORMÔNIOS DE REGULAÇÃO DO MINERAL ÓSSEO

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Essa doença bastante comum, quando associada a sintomas e hipercalcemia significativa, é mais bem tratada com cirurgia. Tentou-se o uso de fosfato oral e bifosfonatos, porém essa forma de terapia não pode ser recomendada. Com frequência, os pacientes assintomáticos com doença leve evoluem e podem não receber nenhum tratamento. O agente calcimimético cinacalcete, já abordado, foi aprovado para o hiperparatireoidismo secundário e está sendo objeto de estudos clínicos para o tratamento do hiperparatireoidismo primário. Se esses fármacos demonstrarem eficácia e custo satisfatório, o tratamento clínico dessa doença precisará ser reavaliado.

HIPOPARATIREOIDISMO

Na deficiência de PTH (hipoparatireoidismo idiopático ou cirúrgico) ou em caso de resposta anormal dos tecidos-alvo ao PTH (peudo-hipoparatireoidismo), os níveis séricos de cálcio caem, enquanto aumentam os de fosfato. Nesses pacientes, os níveis de $1,25(OH)_2D$ costumam estar baixos, refletindo, presumivelmente, a ausência de estímulo da produção de $1,25(OH)_2D$ pelo PTH. O esqueleto de pacientes com hipoparatireoidismo idiopático ou cirúrgico apresenta-se normal, exceto por uma taxa lenta de renovação. Alguns pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo parecem apresentar osteíte fibrosa, o que sugere que os níveis normais ou elevados de PTH encontrados nesses casos são capazes de atuar sobre o osso, mas não sobre os rins. A distinção entre pseudo-hipoparatireoidismo e hipoparatireoidismo idiopático é feita com base nos níveis normais ou elevados de PTH, porém na resposta renal deficiente (i.e., excreção diminuída de AMPc ou de fosfato) em pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo.

O principal objetivo terapêutico é restaurar a normocalcemia e a normofosfatemia. No passado, foram usados suplementos de vitamina D (25.000 a 100.000 unidades, 3 vezes/semana) e suplementos dietéticos de cálcio. Podem-se obter aumentos mais altos dos níveis séricos de cálcio com o calcitriol. Muitos pacientes tratados com vitamina D desenvolvem episódios de hipercalcemia. Essa complicação é revertida com mais rapidez com a interrupção da terapia com calcitriol do que com vitamina D. Essa abordagem tem relevância para o paciente no qual é comum a ocorrência de crises hipercalcêmicas. Embora não seja

aprovada para o tratamento do hipoparatireoidismo, a teriparatida (PTH 1-34) pode ser muito efetiva em pacientes que respondem de modo inadequado ao cálcio e à vitamina D, podendo tornar-se o fármaco de escolha nessa condição.

DEFICIÊNCIA OU INSUFICIÊNCIA NUTRICIONAL DA VITAMINA D

O nível de vitamina D que se acredita necessário para uma boa saúde está sendo reexaminado com o reconhecimento de que essa vitamina atua sobre numerosos tipos de células, além daqueles responsáveis pelo metabolismo ósseo e mineral. É necessário um nível de 25(OH)D acima de 10 ng/mL para a prevenção do raquitismo ou da osteomalacia. Entretanto, dados epidemiológicos substanciais e alguns dados de estudos clínicos prospectivos indicam a necessidade de um nível mais alto, como 30 ng/mL, para otimizar a absorção intestinal de cálcio, o acréscimo e a manutenção da massa óssea, para reduzir quedas e fraturas, e para impedir o desenvolvimento de uma ampla variedade de doenças, inclusive diabetes melito, hiperparatireoidismo, doenças autoimunes e câncer. Entretanto, um grupo de especialistas do Medicine (IOM) recentemente recomendou um nível de 20 ng/mL (50 nM) como suficiente para 97,5% da população, embora um nível de até 50 ng/mL (125 nM) tenha sido considerado seguro. Para indivíduos entre 1 e 70 anos de idade, 600 UI de vitamina foram considerados suficientes para alcance dessas metas, embora até 4.000 UI tenham sido considerados seguros. Essas recomendações baseiam-se principalmente em dados de estudos clínicos controlados por placebo e randomizados (ECR) que avaliaram a ocorrência de quedas e fraturas; os dados que sustentam os efeitos não esqueléticos da vitamina D foram considerados muito preliminares para serem usados em suas recomendações, devido à falta de ECR para essas outras ações. O nível mais baixo dessas recomendações foi considerado demasiado baixo, e o nível superior, muito restritivo por diversos especialistas em vitamina D, reconhecendo a necessidade de dados clínicos mais adequados, particularmente para as ações não esqueléticas. Essas diretrizes — pelo menos no que concerne aos níveis mais baixos recomendados de suplementação de vitamina D — provavelmente não irão corrigir a deficiência de vitamina D em indivíduos com obesidade, pele escura, capacidade limitada de exposição à luz solar e má absorção. Além disso, inúmeros dados de estudos de animais e de células, bem como associações epidemiológicas, sustentam uma grande variedade de ações benéficas da vitamina D, as quais, com dados adequados de ECR, poderão causar a mudança dessas recomendações do IOM. A deficiência ou insuficiência de vitamina D podem ser tratadas com doses mais altas (4.000 unidades ao dia ou 50.000 unidades por semana, durante várias semanas). Nenhum outro metabólito da vitamina D está indicado. Como a meia-vida dos metabólitos da vitamina D_3 no sangue é mais longa do que a vitamina D_2, pode haver alguma vantagem no uso de suplementos de vitamina D_3, embora essas diferenças sejam discutíveis quando se administra a vitamina diariamente ou em esquema semanal. A dieta também deve conter quantidades adequadas de cálcio e de fosfato.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

As principais sequelas da doença renal crônica que têm impacto na homeostasia do mineral ósseo consistem em produção deficiente de $1,25(OH)_2D$, retenção de fosfato com redução associada dos níveis de cálcio ionizado e desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário que resulta da resposta das glândulas paratireoides a uma redução do cálcio ionizado sérico e baixos níveis de FGF23. Os níveis de $1,25(OH)_2D$ também estão elevados nesse distúrbio, em parte devido ao aumento do fosfato, o que pode diminuir ainda mais a produção renal de $1,25(OH)_2D$. Com o comprometimento da produção de$1,25(OH)_2D$, uma menor quantidade de cálcio é absorvida pelo intestino, e ocorre menos reabsorção óssea sob a influência de PTH. Em consequência, verifica-se habitualmente o desenvolvimento de hipocalcemia, favorecendo o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Os ossos exibem uma mistura de osteomalacia e osteíte fibrosa.

Em contraste com a hipocalcemia, com mais frequência associada à doença renal crônica, alguns pacientes podem desenvolver hipocalcemia em decorrência do tratamento excessivo com cálcio. Entretanto, a causa mais comum de hipocalcemia consiste no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário grave (algumas vezes designado como terciário). Nessas circunstâncias, os níveis sanguíneos de PTH estão muito elevados. Os níveis séricos de fosfatase alcalina também tendem a aumentar. Em consequência, o tratamento exige paratireoidectomia. Uma circunstância menos comum que leva à hipercalcemia consiste em uma forma de doença óssea, caracterizada por acentuada redução das atividades ósseas e perda da ação de tamponamento do cálcio do osso (doença óssea adinâmica). Na ausência de função renal, todo cálcio absorvido do intestino acumula-se no sangue. Esses pacientes mostram-se muito sensíveis à ação hipercalcêmica da $1,25(OH)_2D$. Em geral, tais indivíduos apresentam níveis séricos elevados de cálcio, porém com níveis quase normais de fosfatase alcalina e PTH. Nesses pacientes, o osso pode apresentar um elevado conteúdo de alumínio, particularmente na frente de mineralização, o que bloqueia a mineralização normal do osso. Tais pacientes não respondem de modo favorável à paratireoidectomia. A desferroxamina, um agente usado na quelação do ferro (ver Capítulo 57), liga-se também ao alumínio e está sendo utilizada como forma de tratamento desse distúrbio. Entretanto, com a redução no uso de agentes que ligam o fosfato e contêm alumínio, a maioria dos casos de doença óssea adinâmica não está associada ao depósito de alumínio, porém atribuída a uma excessiva supressão da secreção de PTH.

Preparações de vitamina D

A escolha da preparação de vitamina D a ser utilizada no contexto da doença renal crônica depende do tipo e da extensão da doença óssea e do hiperparatireoidismo. Os indivíduos com deficiência ou insuficiência de vitamina D devem ter, em primeiro lugar, uma normalização dos níveis de 25(OH)D (acima de 30 ng/mL) com vitamina D. A $1,25(OH)_2D$ (calcitriol) corrige rapidamente a hipocalcemia e reverte, pelo menos em parte, o hiperparatireoidismo secundário e a osteíte fibrosa. Muitos pacientes com fraqueza muscular e dor óssea adquirem uma sensação de bem-estar.

Dois análogos do calcitriol — o doxercaldiferol e o paricalcitol — foram aprovados para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário da doença renal crônica. Sua principal vantagem reside no fato de que ambos apresentam menos tendência a induzir hipercalcemia para qualquer redução do PTH, em comparação com o calcitriol. Seu maior impacto é observado em pacientes nos quais o uso de calcitriol pode levar a níveis séricos de cálcio inaceitavelmente elevados.

Independentemente do fármaco empregado, é necessária uma cuidadosa atenção aos níveis séricos de cálcio e de fosfato. É conveniente ter um produto cálcio × fosfato (em mg/dL)

inferior a 55, com o cálcio e o fosfato dentro da faixa normal. Devem-se efetuar ajustes do cálcio na dieta e no banho de diálise, bem como restrição de fosfato (dietética e com ingestão oral de agentes de ligação do fosfato), juntamente com a administração de metabólitos da vitamina D. A monitoração dos níveis séricos de PTH e de fosfatase alcalina é útil para se determinar se a terapia está corrigindo o hiperparatireoidismo secundário ou impedindo o seu desenvolvimento. Em pacientes submetidos a diálise, um nível de PTH de aproximadamente duas vezes o limite superior da normalidade é considerado desejável para se evitar a doença óssea adinâmica. Apesar de não estarem geralmente disponíveis, as biopsias ósseas percutâneas para histomorfometria quantitativa podem ajudar na escolha da terapia apropriada e no acompanhamento de sua eficiência, sobretudo nos casos de suspeita de doença óssea adinâmica. Diferentemente das alterações rápidas observadas nos valores séricos, as mudanças na morfologia do osso levam meses a anos. A monitoração nos níveis séricos dos metabólitos da vitamina D mostra-se útil para se determinar a adesão do paciente ao tratamento, bem como a absorção e o metabolismo.

OSTEODISTROFIA INTESTINAL

Diversas doenças gastrintestinais hepáticas resultam em comprometimento da homeostasia do cálcio e do fosfato, levando, finalmente, ao desenvolvimento de doença óssea. Nesses pacientes os ossos exibem uma combinação de osteoporose e osteomalacia. Não ocorre osteíte fibrosa, em contraste com a osteodistrofia renal. A característica comum importante nesse grupo de doenças parece ser a má absorção de cálcio e de vitamina D. Além disso, a doença hepática pode reduzir a produção de 25(OH)D a partir da vitamina D, embora a sua importância nos pacientes, à exceção dos que apresentam insuficiência hepática terminal, permaneça controvertida. A má-absorção de vitamina D provavelmente não se limita à vitamina exógena, visto que o fígado secreta, na bile, uma quantidade substancial de metabólitos da vitamina D e conjugados, que são reabsorvidos dentro da normalidade (presumivelmente) na porção distal do jejuno e no íleo. Qualquer interferência nesse processo pode causar depleção dos metabólitos endógenos da vitamina D, além de limitar a absorção da vitamina D dietética.

Nas formas leves de má absorção, a vitamina D em altas doses (25.000 a 50.000 unidades, três vezes por semanas) deve ser suficiente para elevar os níveis séricos de 25(OH)D dentro da faixa normal. Muitos pacientes com doença grave não respondem à vitamina D. A experiência clínica com outros metabólitos é limitada, mas tanto o calcitriol quanto calcifediol têm sido usados com sucesso em doses semelhantes àquelas recomendadas para o tratamento da osteodistrofia renal. Em tese, o calcifediol deve ser o fármaco de escolha nessas condições, visto que não há comprometimento do metabolismo renal da 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$ e a $24, 25(OH)_2D$. Todavia, o calcifediol não está mais disponível nos EUA. Tanto o calcitriol quanto a $24, 25(OH)_2D$ podem ser importantes na reversão da doença óssea. Uma forma alternativa de terapia consistiria em injeções intramusculares de vitamina D, porém no momento não se dispõe de nenhuma preparação intramuscular aprovada pela FDA nos EUA.

Como no caso das outras doenças discutidas, o tratamento da osteodistrofia intestinal com vitamina D e seus metabólitos deve ser acompanhado de suplementação dietética apropriada de cálcio e monitoração dos níveis séricos de cálcio e de fosfato.

OSTEOPOROSE

A osteoporose é definida como uma perda anormal de osso, predispondo à fratura. É mais comum em mulheres na pós-menopausa, mas também ocorre em homens. Nos EUA, o custo médico direto anual relacionado com fraturas em mulheres e homens idosos é estimado em 17 a 20 milhões de dólares por ano e está aumentando com o envelhecimento da população. A osteoporose costuma estar associada a uma perda da função gonadal, como na menopausa, mas também ocorre como efeito colateral da administração a longo prazo de glicocorticoides e outros fármacos, inclusive dos que inibem a produção de esteroides sexuais, como manifestação de doença endócrina, a exemplo da tireotoxicose ou do hiperparatireoidismo; como característica da síndrome da má absorção, em consequência do uso abusivo de álcool e do tabagismo; ou sem nenhuma causa óbvia (idiopática). A Figura 42-5 ilustra a capacidade de alguns agentes de reverterem a perda óssea da osteoporose. A osteoporose da pós-menopausa pode ser acompanhada de níveis diminuídos de $1,25(OH)_2D$ e de redução do transporte intestinal de cálcio. Essa

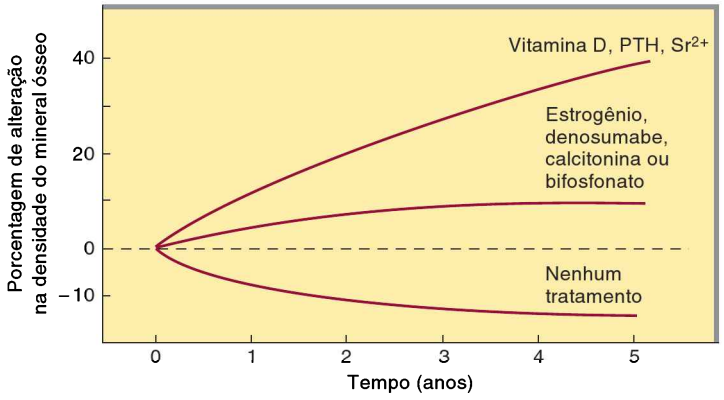


FIGURA 42-5 Alterações típicas na densidade do mineral ósseo com o decorrer do tempo após o início da menopausa, com e sem tratamento. Na condição não tratada, ocorre perda de osso durante o processo de envelhecimento em ambos os sexos. O estrôncio (Sr^{2+}), o paratormônio (PTH) e a vitamina D promovem a formação de osso e podem aumentar a densidade do mineral ósseo em indivíduos que respondem a esses fármacos durante o período de tratamento, embora o PTH e a vitamina D em altas doses também ativem a reabsorção óssea. Em contrapartida, o estrogênio, a calcitonina, o denosumabe e os bifosfonatos bloqueiam a reabsorção óssea. Isso leva a um aumento transitório da densidade do mineral ósseo, visto que a formação óssea não é inicialmente diminuída. Todavia, com o passar do tempo, tanto a formação quanto a reabsorção óssea diminuem com esses agentes antirreabsortivos puros, e a densidade do mineral ósseo alcança um novo platô.

forma de osteoporose é causada pela redução da produção de estrogênio e pode ser tratada com este hormônio (associado a uma progestina em mulheres com útero para evitar o desenvolvimento de carcinoma endometrial). Entretanto, a preocupação de que o estrogênio aumente o risco de câncer de mama e não reduza o desenvolvimento de doença cardíaca, podendo, na realidade, aumentá-lo, diminuiu o entusiasmo por essa forma de terapia, pelo menos em indivíduos idosos.

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea. Aumentam a densidade do osso e reduzem o risco de fraturas no quadril, na coluna vertebral e em outros locais. O **alendronato**, o **risedronato**, o **ibandronato** e o **zoledronato** são aprovados para uso no tratamento da osteoporose, em esquemas de doses diárias de alendronato (10 mg/dia), risedronato (5 mg/dia) ou ibandronato (2,5 mg/dia); de doses semanais de alendronato (70 mg/semana) ou risedronato (35 mg/semana); de doses mensais de ibandronato (150 mg/mês), ou trimestrais de ibandronato (injeções de 3 mg) ou anuais de zoledronato (infusões de 5 mg). Esses fármacos mostram-se efetivos em ambos os sexos, bem como no tratamento de várias causas de osteoporose.

Conforme assinalado, foram desenvolvidos MSRE (moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, Capítulo 40) semelhantes ao estrogênio, que evitam o risco aumentado de câncer de mama e do útero associado ao estrogênio, enquanto mantêm o benefício para o osso. O **raloxifeno** é um MSRE aprovado para o tratamento da osteoporose. À semelhança do tamoxifeno, o raloxifeno reduz o risco de câncer de mama. O fármaco protege contra fraturas da coluna, mas não contra fraturas do quadril — ao contrário dos bifosfonatos, do denosumabe e da teriparatida, que protegem contra ambos os tipos de fraturas. O raloxifeno não impede a ocorrência de ondas de calor e está associado ao mesmo risco aumentado de tromboembolia venosa, em comparação com os estrogênios. Para contrabalançar o transporte intestinal reduzido do cálcio associado à osteoporose, utiliza-se com frequência a terapia com vitamina D em associação com suplementos dietéticos de cálcio. Não existe nenhuma evidência bem definida de que o uso de doses farmacológicas de vitamina D possa proporcionar maior benefício em relação aos estrogênios cíclicos e à suplementação de cálcio. Todavia, em vários estudos de grande porte, foi constatado que a suplementação de vitamina D (800 UI/dia) com cálcio melhora a densidade óssea, diminui as quedas e evita a ocorrência de fraturas. Foi também demonstrado que o calcitriol e seu análogo, a $1\alpha(OH)D_3$, aumentam a massa óssea e reduzem as fraturas. O uso desses agentes no tratamento da osteoporose ainda não está aprovado pela FDA, embora sejam utilizados com tal propósito em outros países.

A **teriparatida**, a forma recombinante do PTH 1-34, está aprovada para o tratamento da osteoporose. A teriparatida é administrada em uma dose de 20 mcg/dia, por via subcutânea. A teriparatida estimula a formação de novo osso; entretanto, diferentemente do fluoreto, esse novo osso parece ter uma estrutura normal e está associado à redução substancial na incidência de fraturas. A teriparatida está aprovada por apenas 2 anos de uso. Estudos clínicos sobre o uso sequencial de teriparatida seguida de bifosfonato depois de 1 ou 2 anos estão em andamento e parecem promissores. O uso da teriparatida com um bifosfonato não demonstrou maior eficácia do que o bifosfonato isoladamente.

A **calcitonina** foi aprovada para uso no tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Foi constatado que a calcitonina aumenta a massa óssea e reduz as fraturas, porém apenas na coluna. Não parece tão efetiva quanto os bifosfonatos ou a teriparatida.

O **denosumabe**, o inibidor do RANKL, foi recentemente aprovado para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. É administrado por via subcutânea, a cada 6 meses em dose de 60 mg. À semelhança dos bifosfonatos, o denosumabe suprime a reabsorção óssea e, secundariamente, a formação óssea. O denosumabe diminui o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, com eficiência comparável à dos bifosfonatos potentes.

O **ranelato de estrôncio** não foi aprovado nos EUA para o tratamento da osteoporose, porém está sendo usado na Europa, geralmente em uma dose de 2 g/dia.

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AO X E AUTOSSÔMICA DOMINANTE E DOENÇAS RELACIONADAS

Esses distúrbios manifestam-se habitualmente na infância na forma de raquitismo e hipofosfatemia, embora possam surgir pela primeira vez em adultos. Nesta última condição, tanto na ligada ao X quanto na autossômica dominante, ocorre acúmulo do FGF23 biologicamente ativo, levando à perda de fosfato na urina e à hipofosfatemia. Na hipofosfatemia autossômica dominante, mutações no gene do FGF23 substituem uma arginina necessária à hidrólise, resultando em aumento da estabilidade do FGF23. A hipofosfatemia ligada ao X é causada por mutações de um gene que codifica a proteína PHEX, uma endopeptidase. Inicialmente, acreditava-se que o FGF23 fosse um substrato direto da PHEX, mas isso já não parece o caso. A osteomalacia induzida por tumor é uma síndrome adquirida semelhante em adultos, que resulta expressão excessiva do FGF23 em células tumorais. O conceito atual em todas essas doenças é o de que o FGF23 bloqueia a captação renal de fosfato, bem como a produção de $1,25(OH)_2D$, resultando em raquitismo nas crianças e em osteomalacia nos adultos. O fosfato é de suma importância para a mineralização normal do osso. Quando as reservas de fosfato estão deficientes, verifica-se o desenvolvimento de um quadro clínico e patológico que se assemelha ao raquitismo dependente de vitamina D. Todavia, as crianças acometidas não respondem às doses convencionais de vitamina D empregadas no tratamento do raquitismo nutricional. Foi também observado um defeito na produção de $1,25(OH)_2D$ pelo rim, visto que os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ tendem a ser baixos em comparação com o grau de hipofosfatemia observado. Essa combinação de baixos níveis séricos de fosfato e níveis séricos baixos ou normais baixos de $1,25(OH)_2D$ fornece a base racional para o tratamento dos pacientes com fosfato oral (1 a 3 g ao dia) e calcitriol (0,25 a 2 mcg ao dia). Os relatos sobre a terapia de associação são alentadores nessa doença debilitante nos demais aspectos, embora o tratamento prolongado com frequência leve ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário.

RAQUITISMO DEPENDENTE DE VITAMINA D DOS TIPOS I E II (RAQUITISMO POR PSEUDODEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RAQUITISMO RESISTENTE À VITAMINA D HEREDITÁRIO)

Essas doenças autossômicas recessivas nitidamente diferentes manifestam-se na forma de raquitismo infantil, que não responde a doses nutricionais de vitamina D. O raquitismo dependente

de vitamina D do tipo I, atualmente conhecido como raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, é provocado por uma deficiência isolada na produção de $1,25(OH)_2D$, causada por mutações na 25(OH)-D-1α-hidroxilase (CYP27B1). Essa condição pode ser tratada com vitamina D (4.000 unidades ao dia) ou calcitriol (0,25 a 0,5 mcg ao dia). O raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2, atualmente conhecido como raquitismo resistente à vitamina D hereditário, é causado por mutações no gene do receptor de vitamina D. Os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ estão muito elevados no raquitismo dependente de vitamina D do tipo II, porém inapropriadamente baixos para o nível de cálcio no raquitismo do tipo I. O tratamento com grandes doses de calcitriol tem sido considerado efetivo para a restauração da normocalcemia em alguns pacientes, presumivelmente aqueles com receptor de vitamina D funcional em parte, embora muitos pacientes tenham uma resistência completa a todas as formas de vitamina D. Foi constatado que as infusões de cálcio e de potássio corrigem o raquitismo em algumas crianças, de modo semelhante ao observado em estudos de camundongos nos quais foi induzida a supressão do gene *VDR*. Essas doenças são raras.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Os pacientes com síndrome nefrótica podem perder metabólitos da vitamina D na urina, presumivelmente por meio da perda da proteína de ligação da vitamina D. Esses pacientes podem ter níveis muito baixos de 25(OH)D. Alguns deles desenvolvem doença óssea. Ainda não está esclarecida a importância da terapia com vitamina D, visto que não foram ainda conduzidos estudos clínicos terapêuticos sobre tal vitamina (ou com qualquer metabólito da vitamina D). Como o problema não está relacionado com o metabolismo da vitamina D, não se pode prever qualquer vantagem no uso de seus metabólitos, que são de maior custo, em lugar da própria vitamina.

HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Os indivíduos com hipercalciúria idiopática, caracterizada por hipercalciúria e nefrolitíase com níveis séricos normais de cálcio e de PTH, foram divididos em três grupos: (1) pacientes com hiperabsorção, isto é, absorção intestinal aumentada de cálcio, resultando em níveis séricos normais altos de cálcio, normais baixos de PTH e aumento secundário do cálcio urinário; (2) pacientes com perda renal de cálcio, que exibem redução primária da reabsorção renal de cálcio filtrado, resultando em níveis séricos normais baixos de cálcio e normais altos de PTH; (3) pacientes com perda renal de fosfato, que apresentam redução primária da reabsorção renal de fosfato, resultando em aumento da produção de $1,25(OH)_2D$, da absorção intestinal de cálcio e do nível sérico de cálcio ionizado, em níveis normais baixos de PTH e em aumento secundário do cálcio urinário. Existem algumas divergências no que concerne a essa classificação, e em muitos casos, os pacientes não são incluídos em uma das categorias. Muitos apresentam hipofosfatemia leve, e foi usado o fosfato oral com algum sucesso na redução da formação de cálcio. Entretanto, ainda não foi estabelecido nenhum papel bem definido para o fosfato no tratamento desse distúrbio.

Recomenda-se a terapia com hidroclorotiazida, em uma dose de até 50 mg, duas vezes ao dia, ou clortalidona, 50 a 100 mg ao dia. Os diuréticos de alça, como a furosemida e o ácido etacrínico, não devem ser usados, visto que aumentam a excreção urinária de cálcio. A principal toxicidade dos diuréticos tiazídicos, além de hipopotassemia, hipomagnesemia e hipoglicemia, consiste no desenvolvimento de hipercalcemia. Essa hipercalcemia raramente representa mais do que uma observação bioquímica, a não ser que o paciente tenha alguma doença em que a renovação óssea está acelerada, como hiperparatireoidismo. Por conseguinte, deve-se proceder à triagem dos pacientes com esses distúrbios antes do início da terapia com tiazídicos e monitorar os níveis séricos e urinários de cálcio, uma vez iniciado o tratamento.

O alopurinol constitui uma alternativa aos tiazídicos. Alguns estudos indicam que a hiperuricosúria está associada à hipercalcemia idiopática, e que a existência de um pequeno nicho de cristais de urato pode levar à formação de cristais de oxalato de cálcio típica da hipercalcemia idiopática. O alopurinol, em uma dose diária de 100 a 300 mg, pode reduzir a formação de cálculos ao diminuir a excreção de ácido úrico.

OUTROS DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

DOENÇA ÓSSEA DE PAGET

A doença de Paget é localizada e caracteriza-se por reabsorção óssea osteoclástica descontrolada, com aumento secundário da formação de osso pouco organizado. A causa da doença de Paget permanece obscura, embora alguns estudos tenham sugerido a possível participação de um vírus lento. A doença é bastante comum, embora a sua manifestação óssea sintomática seja menos frequente. Os parâmetros bioquímicos de elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de hidroxiprolina urinária são úteis para o estabelecimento do diagnóstico. Juntamente com os achados radiológicos e de cintigrafia óssea típicos, essas determinações bioquímicas constituem indicadores apropriados para o acompanhamento da terapia.

O tratamento tem como meta reduzir a dor óssea e estabilizar ou evitar outros problemas, como deformidade progressiva, perda da audição, insuficiência cardíaca de alto débito e hipercalcemia por imobilização. A calcitonina e os bifosfonatos constituem os agentes de primeira linha para essa doença. Os fracassos terapêuticos podem responder à plicamicina. A calcitonina é administrada por via subcutânea ou intramuscular, em doses de 50 a 100 unidades MRC (Medical Research Council), diariamente ou em dias alternados. A inalação de 200 a 400 unidades ao dia também é efetiva. Foi recomendado o uso de doses mais altas ou mais frequentes quando o esquema inicial não é efetivo. O alívio da dor óssea e a redução dos níveis séricos de fosfatase alcalina e da excreção urinária de hidroxiprolina exigem várias semanas a meses. Com frequência, os pacientes que respondem inicialmente perdem a resposta à calcitonina. Essa refratariedade não está relacionada com o desenvolvimento de anticorpos.

O etidronato de sódio, o alendronato, o rizedronato e otiludronato são os bifosfonatos atualmente aprovados nos EUA para uso clínico na doença óssea de Paget. Outros bifosfonatos, inclusive pamidronato, são empregados em outros países. As doses recomendadas de bifosfonatos são as seguintes: etidronato, 5 mg/kg/dia; alendronato, 40 mg/dia; risedronato, 30 mg/dia; tiludronato, 400 mg/dia. Espera-se remissão a longo prazo (meses a anos) em pacientes que respondem a um bifosfonato. O tratamento não deve ultrapassar 6 meses por ciclo, mas pode ser repetido depois de 6 meses, se houver necessidade. A principal toxicidade do etidronato consiste no desenvolvimento de osteomalacia

e em incidência aumentada de fraturas quando se aumenta significativamente a dose acima de 5mg/kg/dia. Os bifosfonatos mais recentes, como o risedronato e o alendronato, não compartilham esse efeito adverso. Alguns pacientes tratados com etidronato desenvolvem dor óssea de natureza semelhante à dor da osteomalacia. Essa complicação desaparece após a interrupção do fármaco. O principal efeito adverso do alendronato e dos bifosfonatos mais recentes consiste em irritação gástrica quando esses fármacos são administrados em altas doses. Tal efeito adverso é reversível com a suspensão do fármaco.

O uso de um fármaco citotóxico potencialmente letal, como a plicamicina, em um distúrbio geralmente benigno, como a doença de Paget, só é recomendado quando outros agentes menos tóxicos (calcitonina, alendronato) não tiveram êxito e quando os sintomas são debilitantes. Os dados clínicos disponíveis sobre o uso a longo prazo da plicamicina são insuficientes para se estabelecer a utilidade do fármaco na terapia prolongada. Entretanto, foram usados pequenos ciclos com dose de 15 a 25 mcg/kg/dia por via intravenosa, durante 5 a 10 dias, seguidos de 15 mcg/kg por via intravenosa, a cada semana, para controlar a doença.

OXALÚRICA ENTÉRICA

Os pacientes com síndromes do intestino curto associadas à má absorção de gordura podem apresentar cálculos renais compostos de cálcio e oxalato. Tais pacientes apresentam níveis urinários normais ou baixos de cálcio, porém níveis elevados de oxalato. Acredita-se que existam duas razões para o desenvolvimento de oxalúria: em primeiro lugar, no lúmen intestinal, o cálcio (que está ligado à gordura) não consegue ligar-se ao oxalato e por isso não impede a sua absorção; em segundo lugar, a flora entérica, ao atuar sobre o suprimento aumentado de nutrientes que chegam ao colo, produz maiores quantidades de oxalato. Embora se evite tratar um paciente portador de cálculos de oxalato de cálcio com suplementação de cálcio, esta é precisamente a conduta seguida em pacientes com oxalúria entérica. O cálcio intestinal aumentado liga-se ao excesso de oxalato, impedindo a sua absorção. Podem ser administrados 1 a 2 g de carbonato de cálcio ao dia, em doses fracionadas, com monitoração cuidadosa dos níveis urinários de cálcio e de oxalato, a fim de garantir uma redução do oxalato urinário sem aumento perigoso do cálcio urinário.

RESUMO Principais fármacos usados em doenças da homeostasia do mineral ósseo

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Toxicidades
VITAMINA D, METABÓLITOS ANÁLOGOS				
• Colecalciferol • Ergocalciferol • Calcitriol • Doxercalciferol • Paricalcitol • Calcipotrieno	Regulam a transcrição gênica por meio do receptor de vitamina D	Estimulam a absorção intestinal de cálcio, a reabsorção óssea, a reabsorção renal de cálcio e fosfato • diminuem o PTH • promovem a imunidade inata • inibem a imunidade adaptativa	Osteoporose, osteomalacia, insuficiência renal, má-absorção, psoríase	Hipercalcemia, hipercalciúria • as preparações de vitamina D têm meia-vida muito mais longa do que os metabólitos e análogos
BIFOSFONATOS				
• Alendronato • Risedronato • Ibandronato • Pamidronato • Zoledronato	Suprimem a atividade dos osteoclastos, em parte por meio da inibição da síntese de farnesil pirofosfato	Inibem a reabsorção óssea e, secundariamente, a formação óssea	Osteoporose, metástases ósseas, hipercalcemia	Osso adinâmico, possível insuficiência renal, osteonecrose rara da mandíbula, fraturas subtrocantéricas raras (fêmur)
HORMÔNIOS				
• Teriparatida • Calcitonina	Atuam por meio de seus receptores acoplados à proteína G	A teriparatida estimula a renovação óssea • a calcitonina suprime a reabsorção óssea	Ambas são usadas na osteoporose • a calcitonina é usada na hipercalcemia	A teriparatida pode causar hipercalcemia e hipercalciúria
MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO (MSRE)				
• Raloxifeno	Interage seletivamente com os receptores de estrogênio	Inibe a reabsorção óssea sem estimular a mama ou a hiperplasia endometrial	Osteoporose	O raloxifeno não impede as ondas de calor • aumento do risco de tromboembolia venosa
INIBIDOR DO LIGANTE RANK (RANKL)				
• Denosumabe	Anticorpo monoclonal • Liga-se ao RANKL e impede que ele estimule a diferenciação e função dos osteoclastos	Bloqueia a reabsorção óssea	Osteoporose	Possível aumento do risco de infecções
AGONISTA DOS RECEPTORES DE CÁLCIO				
• Cinacalcete	Ativa o receptor-sensor de cálcio	Inibe a secreção de PTH	Hiperparatireoidismo	Náuseas
MINERAIS				
• Cálcio • Fosfato • Estrôncio	Realizam múltiplas ações fisiológicas por meio da regulação de múltiplas vias enzimáticas	O estrôncio suprime a reabsorção óssea e aumenta a formação óssea • o cálcio e o fosfato são necessários para a mineralização do osso	Osteporose • osteomalacia • deficiência de cálcio ou de fosfato	Calcificação ectópica

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

VITAMINA D, METABÓLITOS E ANÁLOGOS

Calcitriol
Oral: cápsulas de 0,25, 0,5 mcg; solução de 1 mcg/mL
Parenteral: 1, 2 mcg/mL para injeção

Colecalciferol [D_3] (vitamina D_3)
Oral: várias formas contendo 400 a 50.000 UI por unidade

Doxercalciferol
Oral: cápsulas de 0,5, 1, 2,5 mcg
Parenteral: 2 mcg/mL

Ergocalciferol [D_2] (vitamina D_2)
Oral: cápsulas de 50.000 UI; gotas de 8.000 UI/mL

Paricalcitol
Oral: cápsulas de 1, 2, 4 mcg
Parenteral: 2,5 mcg/mL para injeção

CÁLCIO

Acetato de cálcio [25% de cálcio]
Oral: comprimidos ou cápsulas de 668 mg (169 mg de cálcio)

Carbonato de cálcio [40% de cálcio]
Oral: várias formas disponíveis contendo 260 a 600 mcg de cálcio por unidade

Cloreto de cálcio [27% de cálcio]
Parenteral: solução a 10% para injeção IV

Citrato de cálcio [21% de cálcio]
Oral: 950 mg (200 mg de cálcio), 2.376 mg (500 mg de cálcio)

Fosfato tricálcico [39% de cálcio]
Oral: comprimidos de 1.565 mg (600 mg de cálcio) (na forma de fosfato)

Glibionato de cálcio [6,5% de cálcio]
Oral: xarope de 1,8 g (115 mg de cálcio) 5 mL

Gliceptato de cálcio [8% de cálcio]
Parenteral: solução de 1,1 g/5 mL para injeção IM ou IV

Gliconato de cálcio [9% de cálcio]
Oral: comprimidos de 500 mg (45 mg de cálcio), 650 mg (59,5 mg de cálcio), 975 mg (87,75 mg de cálcio), 1g (90 mg de cálcio)
Parenteral: solução a 10% para injeção IV ou IM

Lactato de de cálcio [13% de cálcio]
Oral: comprimidos de 650 mg (84,5 mg de cálcio), 770 mg (100 mg de cálcio)

FOSFATOS E AGENTES DE LIGAÇÃO DE FOSFATO

Carbonato ou cloridrato de sevelâmer
Oral: cápsulas de 400, 800 mg

Fosfato
Oral (Fleet Phospho-soda): solução contendo 2,5 g de fosfato/5 mL (816 mg de fósforo/5 mL; 751 mg de sódio/5 mL)
Oral (K-Phos-Neutral): comprimidos contendo 50 mg de fósforo, 298 mg de sódio, 45 mg de fósforo
Oral (Neutra-Phos): para reconstituição em 75 mL de água, embalagem contendo 50 mg de fósforo; 164 mg de sódio; 278 mg de potássio
Oral (Neutra-Phos K): para reconstituição em 75 mL de água, embalagem contendo 250 mg de fósforo; 556 mg de potássio; 0 mg de sódio
Parenteral (fosfato de potássio ou de sódio): 3 mmol/mL

BIFOSFONATOS

Ácido zoledrônico
Parenteral: 4 mg/frasco para injeção IV

Alendronato de sódio
Oral: comprimidos de 5, 10, 35, 40, 70 mg; solução oral de 70 mg/75 mL

Etidronato dissódico
Oral: comprimidos de 200, 400 mg

Ibandronato de sódio
Oral: comprimidos de 2,5, 150 mg
Parenteral: 1 mg/mL para injeção IV

Pamidronato dissódico
Parenteral: 30, 60, 90 mg/frasco para injeção IV

Risedronato de sódio
Oral: comprimidos de 5, 30, 35, 75, 150 mg

Tiludronato dissódico
Oral: comprimidos de 200 mg

OUTROS FÁRMACOS

Calcitonina de Salmão
Spray nasal: 200 UI/inalação
Parenteral: 200 UI/mL para injeção

Cinacalcete
Oral: comprimidos de 30, 60, 90 mg

Denosumabe
Parenteral: solução de 60 mg/mL para injeção SC

Fluoreto de sódio
Oral: comprimidos de 0,55 mg (0,25 mg F), 1,1 mg (0,5 mg F), 2,2 mg (1,0 mg F); gotas

Nitrato de gálio
Parenteral: solução de 25 mg/mL para injeção IV

Plicamicina
Parenteral: 2,5 mg por frasco de pó para reconstituição para injeção

Teriparatida
Subcutânea: 250 mcg/mL em injetor pronto para injeção SC

REFERÊNCIAS

Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA: The societal burden of osteoporosis. Curr Rheumatol Rep 2010;12:186.

Bikle DD: Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metabol 2009;94:26.

Black DM et al.: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med 2005;353:555.

Clines GA, Guise TA: Mechanisms and treatment for bone metastases. Clin Adv Hematol Oncol 2004;2:295.

Cummings SR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756.

Favus MJ: Bisphosphonates for osteoporosis. N Engl J Med 2010;363:2027.

Finkelstein JS et al.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1216.

Green J, Lipton A: Anticancer properties of zoledronic acid. Cancer Invest 2010;28:944.

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266.

Holick MF et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Sociey Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911.

Hutton E: Evaluation and management of hypercalcemia. JAAPA 2005;18:30.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ: Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr Rev 2008;29:155.

Meunier PJ et al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459.

Neer RM et al.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434.

Orwoll E et al.: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604.

Pettifor JM: Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:537.

Qazi RA, Martin KJ: Vitamin D in kidney disease: Pathophysiology and the utility of treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39:355.

Ross AC et al.: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53.

Smith MR et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009;361:745.

Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373.

Strom TM, Juppner H: PHEX, FGF23, DMP1 and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:357.

Tfelt-Hanson J, Brown EM: The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: A review. Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42:35.

Wüthrich RP, Martin D, Bilezikian JP: The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. Eur J Clin Invest 2007;37:915.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Existem várias razões para a osteoporose do paciente, incluindo história de tabagismo, possível alcoolismo e doença inflamatória crônica tratada com glicocorticoides. Os níveis elevados de citosinas em consequência da inflamação crônica ativam os osteoclastos. Os glicocorticoides aumentam as perdas urinárias de cálcio, suprimem a formação óssea e inibem a absorção intestinal de cálcio, além de diminuírem a produção de gonadotropinas, levando ao desenvolvimento de hipogonadismo. O manejo deve incluir a determinação dos níveis séricos de testosterona e de cálcio e do nível de cálcio na urina de 24 horas, com tratamento apropriado para essas causas secundárias, com a instituição da terapia com bifosfonatos ou denosumabe como tratamento primário.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO

VIII Fármacos quimioterápicos

INTRODUÇÃO AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os agentes antimicrobianos fornecem alguns dos exemplos mais notáveis dos avanços da medicina moderna. Muitas doenças infecciosas outrora consideradas incuráveis e letais são, hoje, passíveis de tratamento com apenas alguns comprimidos. A atividade notavelmente poderosa e específica dos fármacos antimicrobianos decorre de sua seletividade para alvos que são exclusivos dos microrganismos procariotas e dos fungos, ou que são muito mais importantes nesses microrganismos do que nos seres humanos. Entre esses alvos destacam-se as enzimas envolvidas na síntese da parede celular de bactérias e fungos (Capítulos 43 e 48), os ribossomos bacterianos (Capítulos 44 e 45), as enzimas necessárias para a síntese de nucleotídeos e a replicação do DNA (Capítulo 46) e a maquinaria da replicação dos vírus (Capítulo 49). O grupo especial de fármacos utilizados nas infecções micobacterianas é discutido no Capítulo 47. Os antissépticos citotóxicos e os desinfetantes muito mais antigos e menos seletivos são considerados no Capítulo 50. O Capítulo 51 trata dos usos clínicos de todos esses fármacos.

O principal problema que ameaça o sucesso continuado dos fármacos antimicrobianos é o desenvolvimento de organismos resistentes. Os microrganismos têm a capacidade de se adaptar a pressões ambientais de diversas maneiras efetivas, e a sua resposta à pressão dos antibióticos não é uma exceção. Uma consequência inevitável do uso de agentes antimicrobianos é a seleção de microrganismos resistentes, talvez o exemplo mais óbvio da evolução em ação. O uso excessivo e inapropriado de antibióticos em pacientes propiciou um aumento significativo na prevalência de patógenos com resistência a múltiplos fármacos. Os antibióticos antibacterianos são usados inadequadamente pelos médicos de diversas maneiras, incluindo a sua prescrição em pacientes que provavelmente não têm infecções bacterianas, a sua administração por períodos de tempo desnecessariamente prolongados e o uso de múltiplos fármacos ou de fármacos de amplo espectro, quando não há necessidade.

Em consequência da pressão antibiótica, microrganismos Gram-negativos altamente resistentes com novos mecanismos de resistência estão sendo cada vez mais descritos. Algumas dessas cepas espalharam-se por grandes áreas geográficas, como resultado da busca de assistência médica em diferentes países. Quantidades muito maiores de antibióticos têm sido usadas na agricultura para estimular o crescimento e evitar infecções em animais de criação, contribuindo para a pressão da seleção que leva ao desenvolvimento de organismos resistentes.

Lamentavelmente, à medida que cresceram as necessidades nesses últimos anos, o desenvolvimento de novos fármacos diminuiu. Foram identificados os alvos moleculares mais vulneráveis dos fármacos antimicrobianos, os quais foram, em muitos casos, cristalizados e caracterizados. Enquanto se aguarda a identificação de novos alvos e novos compostos, é bem provável que, no decorrer da próxima década, teremos de recorrer às famílias de fármacos atualmente disponíveis. Diante do contínuo desenvolvimento de resistência, serão necessários consideráveis esforços para manter a eficiência desses grupos de fármacos.

Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular

CAPÍTULO 43

Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D. *

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos de idade é transportado de ambulância até o serviço de emergência do hospital local. A esposa relata que o marido estava com boa saúde até 3 dias atrás, quando apresentou febre e tosse produtiva. Nas últimas 24 horas, ele queixou-se de cefaleia, e foi constatado um estado de confusão crescente. A esposa declara que, na história clínica do marido, o único dado significativo é a hipertensão, para a qual ele toma hidroclorotiazida e lisinopril; além disso, é alérgico à amoxicilina. Segundo o relato da esposa, o paciente apresentou exantema há muitos anos, quando foi prescrito o uso de amoxicilina para tratamento de bronquite. No serviço de emergência, o paciente está com febre (38,7°C), hipotensão (90/54 mmHg), taquipneia (36/min) e taquicardia (110/min). Ele não apresenta qualquer sinal de meningismo, porém está orientado apenas para pessoas. Uma radiografia de tórax revela consolidação na parte inferior do pulmão esquerdo, compatível com pneumonia. O plano é iniciar antibióticos empíricos e efetuar uma punção lombar para excluir a possibilidade de meningite bacteriana. Qual o esquema antibiótico a ser instituído para tratar tanto pneumonia quanto meningite? A história de exantema causada pela amoxicilina afeta a escolha dos antibióticos? Por quê?

■ COMPOSTOS BETALACTÂMICOS

PENICILINAS

As penicilinas compartilham certas características químicas, mecanismo de ação, farmacologia e características imunológicas com as cefalosporinas, os monobactâmicos, os carbapenéns e os inibidores da β-lactamase. Todos são compostos β-lactâmicos, assim designados em virtude de seu anel lactâmico de quatro membros.

Química

Todas as penicilinas apresentam a estrutura básica ilustrada na Figura 43-1. Um anel tiazolidínico (A) está fixado a um anel β-lactâmico (B), que transporta um grupo amino secundário (RNH-). Substituintes (R; com exemplos na Figura 43-2) podem ser fixados ao grupo amino. A integridade estrutural do núcleo do ácido 6-aminopenicilânico (anéis A e B) é essencial para a atividade biológica desses compostos. A hidrólise do anel β-lactâmico por β-lactamase bacteriana produz o ácido peniciloico, que carece de atividade antibacteriana.

A. Classificação

Os substituintes do ácido 6-aminopenicilânico determinam as propriedades farmacológicas e antibacterianas essenciais das moléculas resultantes. As penicilinas podem ser divididas em três grupos (ver adiante). Dentro de cada um desses grupos, estão incluídos compostos relativamente estáveis em relação ao ácido gástrico e apropriados para administração oral, como, por exemplo, penicilina V, dicloxacilina e amoxicilina. A Figura 43-2 mostra as cadeias laterais de alguns representantes de cada grupo, com algumas características diferenciais.

1. Penicilinas (p. ex., penicilina G) — Exibem maior atividade contra microrganismos Gram-positivos, cocos Gram-negativos e anaeróbios não produtores de β-lactamase. Entretanto, apresentam pouca atividade contra bastonetes Gram-negativos e são sensíveis à hidrólise pelas β-lactamases.

2. Penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., nafcilina) — Essas penicilinas mostram-se resistentes às β-lactamases estafilocócicas. Exibem atividade contra estafilococos e estreptococos, porém são inativas contra enterococos, bactérias anaeróbias e cocos e bastonetes Gram-negativos.

* Os autores agradecem ao Dr. Henry F. Chambers, autor deste capítulo em edições anteriores, por sua inestimável contribuição.

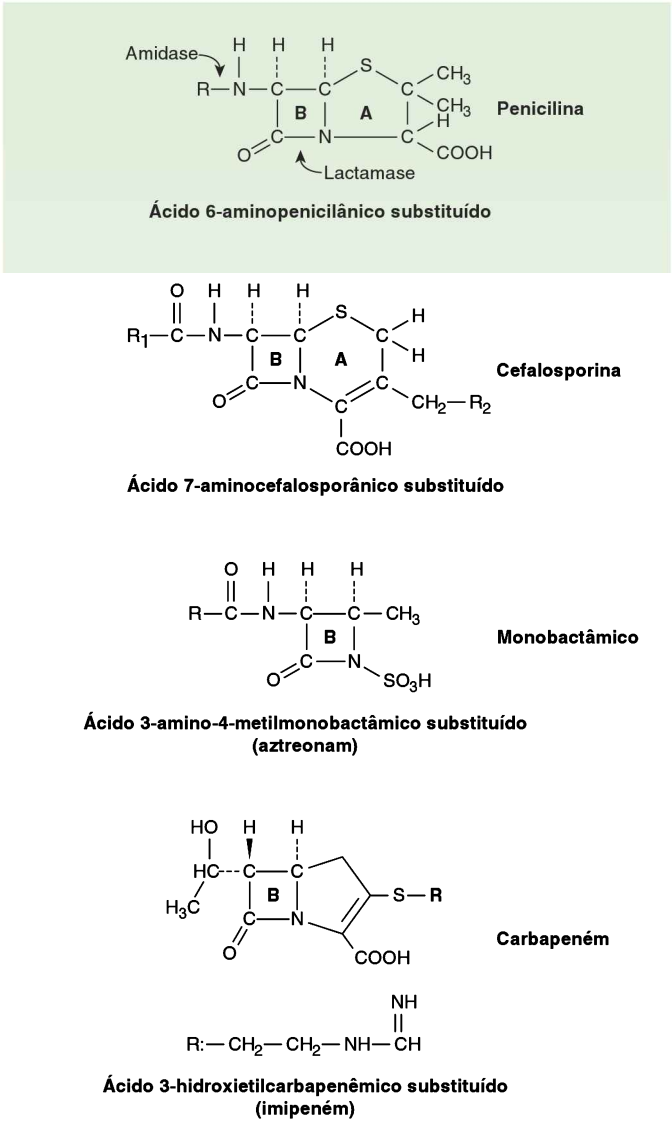


FIGURA 43-1 Estruturas centrais de quatro famílias de antibióticos β-lactâmicos. O anel indicado com B em cada estrutura é o anel β-lactâmico. As penicilinas são sensíveis ao metabolismo bacteriano e à inativação por amidases e lactamases nos pontos assinalados. Os carbapenéns exibem uma configuração estereoquímica diferente no anel lactâmico, que confere resistência às β-lactamases mais comuns. Os substituintes para as famílias das penicilinas e das cefalosporinas são mostrados nas Figuras 42-2 e 42-6, respectivamente.

3. Penicilinas de espectro ampliado (ampicilina e penicilinas antipseudomonas) — Esses fármacos conservam o espectro antibacteriano da penicilina e apresentam maior atividade contra microrganismos Gram-negativos. Entretanto, à semelhança da penicilina, mostram-se relativamente sensíveis à hidrólise pelas β-lactamases.

B. Unidades e formulações da penicilina

A atividade da penicilina G foi inicialmente definida em unidades. A penicilina G sódica cristalina contém cerca de 1.600 unidades por mg (1 unidade = 0,6 mcg; 1 milhão de unidades de penicilina = 0,6 g). As penicilinas semissintéticas são prescritas

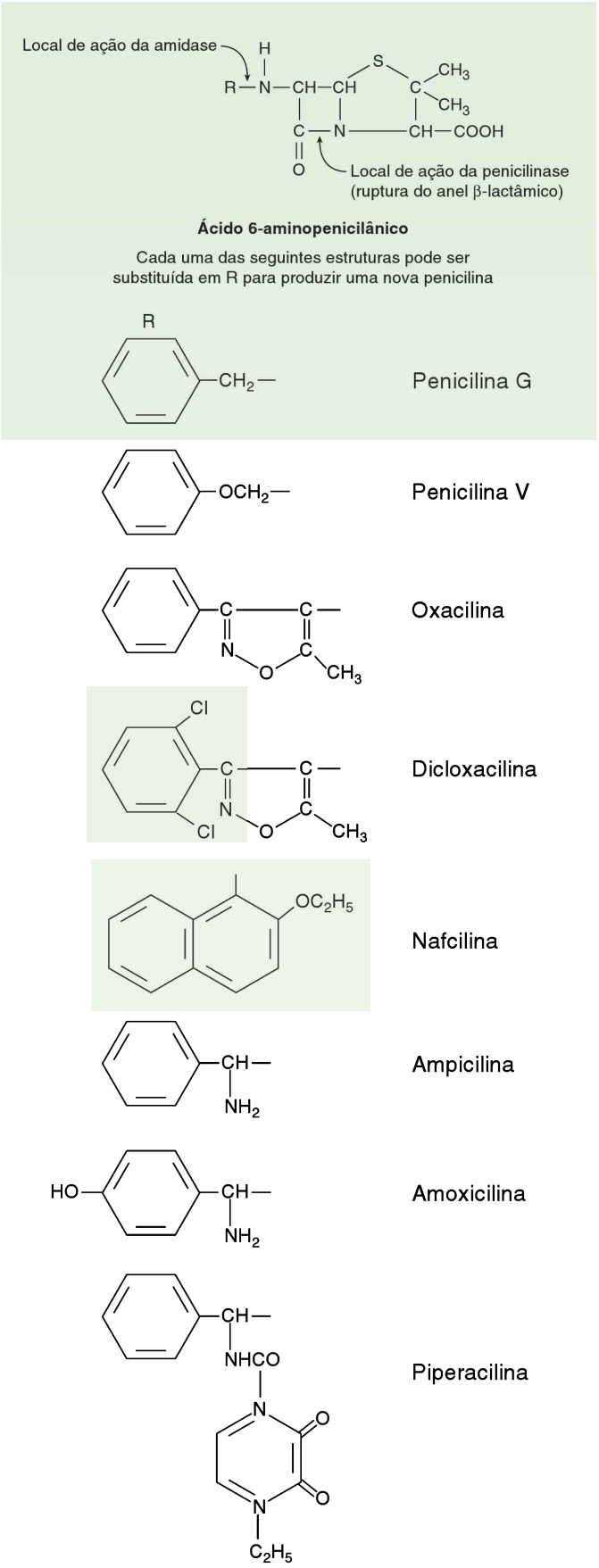


FIGURA 43-2 Cadeias laterais de algumas penicilinas (grupos R da Figura 43-1).

mais por peso do que por unidades. A **concentração inibitória mínima (CIM)** de qualquer penicilina (ou outro antimicrobiano) é expressa em mcg/mL (μg/mL). As penicilinas são formuladas, em sua maioria, como sal sódico ou potássico do ácido livre. A penicilina G potássica contém cerca de 1,7 mEq em K^+ por milhão de unidades de penicilina (2,8 mEq/g). A nafcilina contém Na^+, 2,8 mEq/g. Os sais de procaína e os de benzatina da penicilina G proporcionam formas de depósito para injeção intramuscular. Em sua forma cristalina seca, os sais de penicilina permanecem estáveis durante anos a 4°C. As soluções perdem rapidamente a sua atividade (p. ex., 24 horas a 20°C) e precisam ser preparadas pouco antes de sua administração.

Mecanismo de ação

As penicilinas, a exemplo de todos os antibióticos β-lactâmicos, inibem o crescimento das bactérias ao interferirem na reação de transpeptidação da síntese da parede celular bacteriana. A parede celular é uma camada externa rígida exclusiva das espécies bacterianas. Circunda por completo a membrana citoplasmática (Figura 43-3), mantém o formato e a integridade da célula e impede a sua lise em consequência da alta pressão osmótica. A parede celular é constituída de um polímero complexo de polissacarídeos e polipeptídeos de ligação cruzada, o peptidoglicano (também conhecido como mureina ou mucopeptídeo). O polissacarídeo contém aminoaçúcares alternados, *N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico (Figura 43-4). Existe um peptídeo de 5 aminoácidos ligado ao açúcar do ácido *N*-acetilmurâmico. Esse peptídeo termina em D-alanil-D-alanina. A proteína de ligação da penicilina (PBP, uma enzima) remove a alanina terminal no processo de formação de uma ligação cruzada com um peptídeo adjacente. As ligações cruzadas conferem à parede celular a sua rigidez estrutural. Os antibióticos β-lactâmicos, análogos estruturais do substrato D-Ala-D-Ala natural, ligam-se de modo covalente ao sítio ativo de PBP. Isso inibe a reação de transpeptidação (Figura 43-5), interrompendo a síntese do peptidoglicano, e a célula morre. O mecanismo exato responsável pela morte celular ainda não está totalmente elucidado, porém o processo envolve autolisinas e ruptura da morfogênese da parede celular. Os antibióticos β-lactâmicos são bactericidas apenas quando as células bacterianas estão em crescimento ativo e sintetizando a sua parede celular.

Resistência

A resistência às penicilinas e outros β-lactâmicos é produzida por um de quatro mecanismos gerais: (1) inativação do antibiótico pela β-lactamase, (2) modificação das PBP-alvo, (3) penetração reduzida do fármaco até as PBP-alvo e (4) efluxo. A produção de β-lactamase constitui um mecanismo mais comum de resistência. Foram identificadas centenas de β-lactamases diferentes. Algumas delas, como as produzidas por *Staphylococcus*

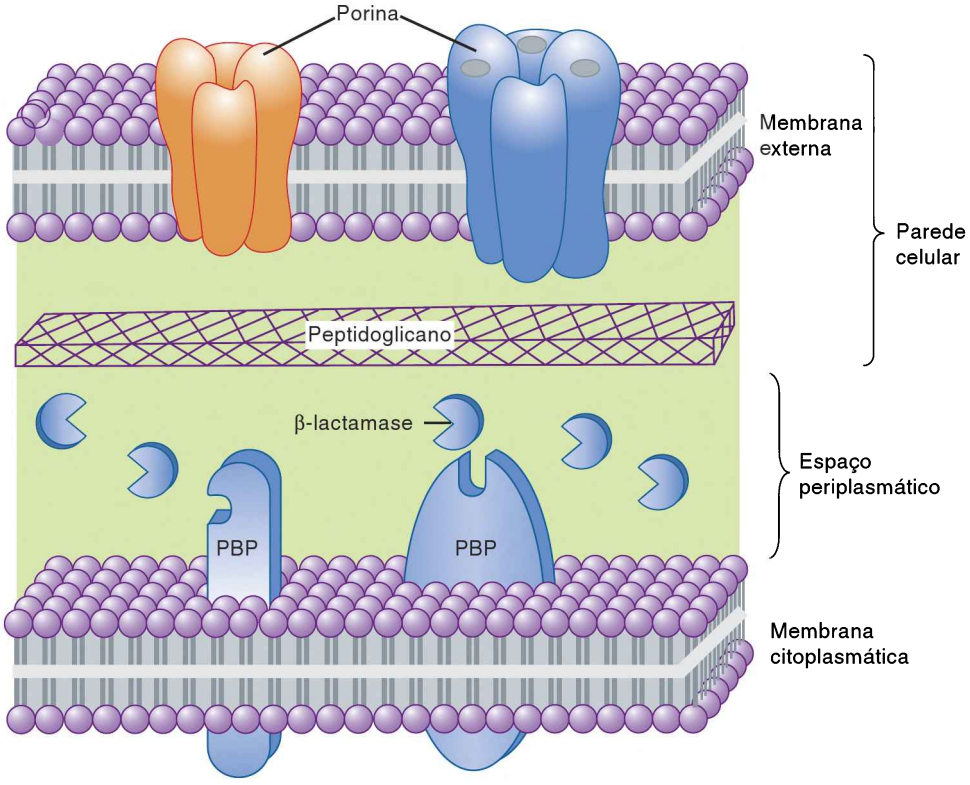


FIGURA 43-3 Diagrama simplificado do envoltório celular de uma bactéria Gram-negativa. Existe uma membrana externa, que consiste em dupla camada lipídica, nos microrganismos Gram-negativos, mas não nos Gram-positivos. Essa membrana é atravessada por porinas, isto é, proteínas que formam canais, estabelecendo um acesso hidrofílico para a membrana citoplasmática. A camada de peptidoglicano, peculiar às bactérias, é muito mais espessa nos microrganismos Gram-positivos do que nos Gram-negativos. Em seu conjunto, a membrana externa e a camada de peptidoglicano constituem a parede celular. As proteínas de ligação da penicilina (PBP) são do tipo transmembrana e estabelecem ligações cruzadas com o peptidoglicano. As β-lactamases, quando presentes, localizam-se no espaço periplasmático ou sobre a superfície externa da membrana citoplasmática, onde podem destruir os antibióticos β-lactâmicos que penetram na membrana externa.

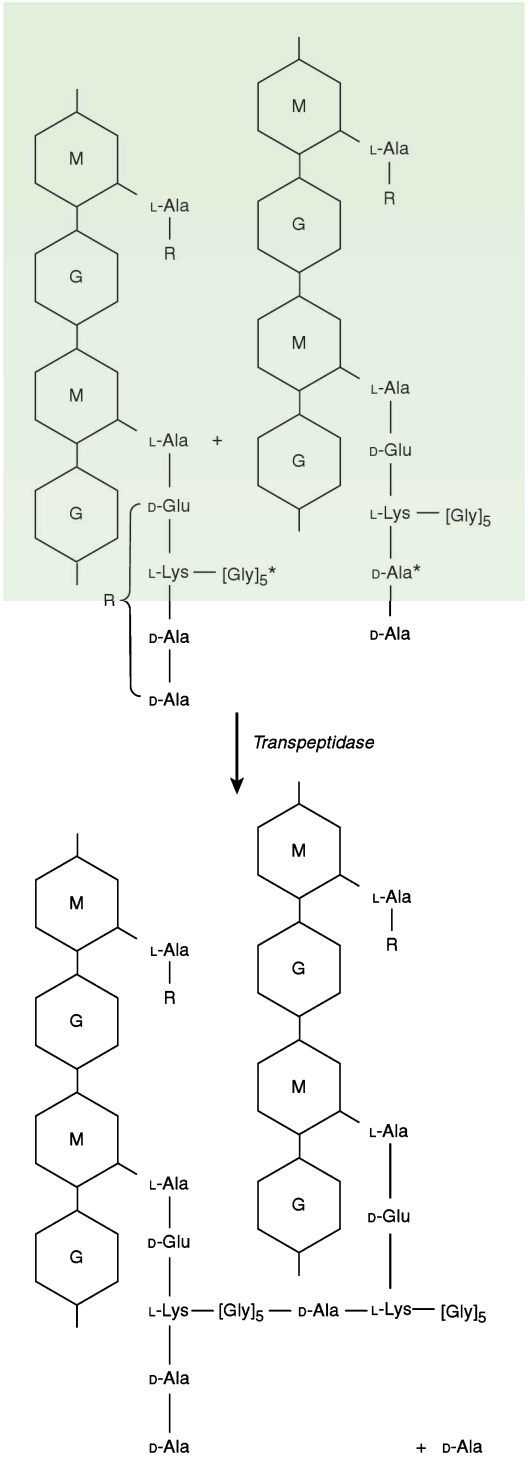


FIGURA 43-4 Reação de transpeptidação no *Staphylococcus aureus*, que é inibida por antibióticos β-lactâmicos. A parede celular das bactérias Gram-positivas é constituída de longas cadeias de polímeros de peptidoglicanos, que consistem nas amino-hexoses alternadas, *N*-acetilglicosamina (G) e ácido *N*-acetilmurâmico (M) com cadeias laterais pentapeptídicas ligadas (no *S. aureus*) por pontes de pentaglicina. A composição exata das cadeias laterais varia entre as espécies. O diagrama ilustra pequenos segmentos de duas dessas cadeias poliméricas e suas cadeias laterais de aminoácido. Esses polímeros lineares precisam ser ligados de modo cruzado por transpeptidação das cadeias laterais, nos pontos assinalados pelos asteriscos, a fim de adquirirem a força necessária à viabilidade da célula.

aureus, Haemophilus influenzae e *Escherichia coli*, apresentam especificidade de substrato relativamente estreita, preferindo as penicilinas às cefalosporinas. Outras β-lactamases, como, por exemplo, a β-lactamase AmpC produzida por *Pseudomonas aeruginosas* e *Enterobacter* sp., e as β-lactamases de espectro ampliado (BLEA), hidrolisam tanto as cefalosporinas quanto as penicilinas. Os carbapenéns são muito resistentes à hidrólise pelas penicilinases e cefalosporinases, porém são hidrolisados por uma metalo-β-lactamase e por carbapenemases.

A alteração das PBP-alvo constitui a base da resistência à meticilina nos estafilococos e à penicilina nos pneumococos e enterococos. Esses microrganismos resistentes produzem PBP, que exibem baixa afinidade de ligação aos antibióticos β-lactâmicos, de modo que não são inibidos, exceto na presença de altas concentrações do fármaco, as quais com frequência não podem ser alcançadas clinicamente.

A resistência decorrente da penetração reduzida do antibiótico até as PBP-alvo só é observada nas espécies Gram-negativas, devido à sua membrana externa da parede celular impermeável, que está ausente nas bactérias Gram-negativas. Os antibióticos β-lactâmicos atravessam a membrana externa e penetram nos microrganismos Gram-negativos por meio de canais de proteína da membrana externa, denominados porinas. A ausência do canal apropriado ou a infrarregulação de sua produção podem comprometer bastante a entrada do fármaco na célula. A penetração reduzida do fármaco por si só não é suficiente para conferir resistência, visto que uma quantidade adequada do antibiótico acaba penetrando na célula, inibindo o seu crescimento. Todavia, essa barreira pode tornar-se importante na presença de uma β-lactamase, mesmo uma enzima relativamente inativa, contanto que ela possa hidrolisar o fármaco com mais rapidez do que o fármaco entra na célula. Os microrganismos Gram-negativos também produzem uma bomba de efluxo, que consiste em componentes proteicos citoplasmáticos e periplasmáticos que transportam de maneira eficiente alguns antibióticos β-lactâmicos do periplasma de volta à membrana externa.

Farmacocinética

A absorção após administração oral do fármaco difere muito entre as diversas penicilinas, dependendo, em parte, de sua estabilidade em ácido e da ligação às proteínas. A absorção gastrintestinal da nafcilina é errática, de modo que esse fármaco não é apropriado para administração oral. A dicloxacilina, a ampicilina e a amoxicilina são estáveis em ácido e relativamente bem absorvidas, produzindo concentrações séricas na faixa de 4 a 8 mcg/mL após uma dose oral de 500 mg. A absorção da maioria das penicilinas por via oral (à exceção da amoxicilina) é afetada pelos alimentos, de modo que esses fármacos devem ser administrados pelo menos 1 a 2 horas antes ou depois das refeições.

A administração intravenosa de penicilina G é preferida à via intramuscular, devido à irritação e dor local produzidas pela injeção intramuscular de grandes doses. As concentrações séricas de 30 minutos após uma injeção intravenosa de 1 g de uma penicilina (equivalente a cerca de 1,6 milhão de unidades de penicilina G) são de 20 a 50 mcg/mL. Apenas uma pequena quantidade do fármaco total do soro encontra-se na forma livre, cuja concentração é determinada pela ligação às proteínas. As penicilinas bastante ligadas às proteínas (p. ex., nafcilina) geralmente alcançam concentrações mais baixas do fármaco livre no soro do que as penicilinas ligadas com menos força às proteínas (p. ex.,

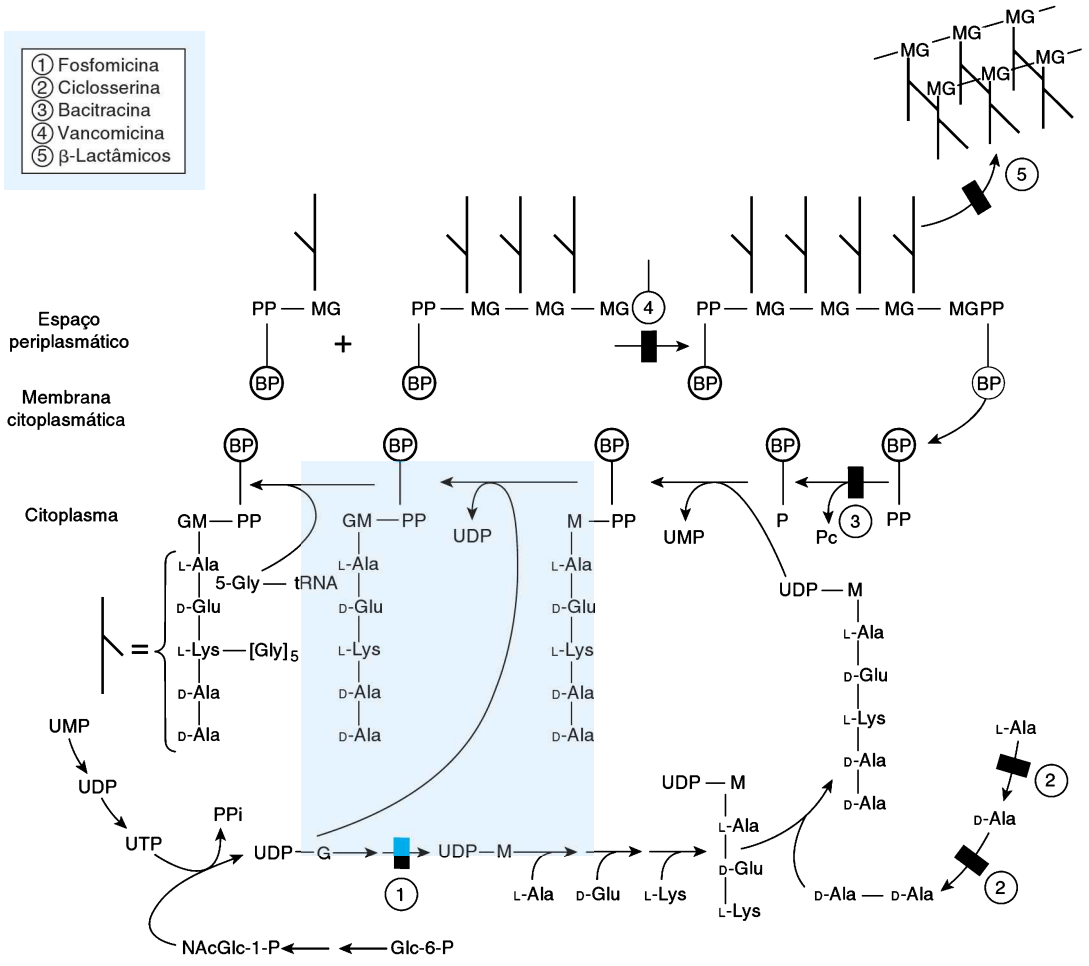


FIGURA 43-5 Biossíntese do peptidoglicano da parede celular, mostrando os locais de ação de cinco antibióticos (barras sombreadas; 1 = fosfomicina, 2 = ciclosserina, 3 = bacitracina, 4 = vancomicina, 5 = antibióticos β-lactâmicos). O bactoprenol é o transportador de membrana lipídico que transporta as unidades formadoras através da membrana citoplasmática; M, ácido *N*-acetilmurâmico; Glc, glicose; NAcGlc ou G, *N*-acetilglicosamina.

penicilina G ou ampicilina). A ligação às proteínas torna-se clinicamente relevante quando a fração ligada atinge cerca de 95% ou mais. As penicilinas distribuem-se nos líquidos corporais e tecidos, com poucas exceções. Trata-se de moléculas polares, de modo que as concentrações intracelulares estão bem abaixo daquelas encontradas nos líquidos extracelulares.

As penicilinas benzatina e procaína são formuladas para retardar a absorção, resultando em concentrações prolongadas no sangue e nos tecidos. Uma única injeção intramuscular de 1,2 milhão de unidades de penicilina benzatina mantém os níveis séricos acima de 0,02 mcg/mL por 10 dias, o suficiente para tratar infecções por estreptococos β-hemolíticos. Depois de três semanas, os níveis ainda continuam superiores a 0,003 mcg/mL, o que é suficiente para impedir uma infecção por estreptococos β-hemolíticos. Uma dose de penicilina procaína de 660.000 unidades produz concentrações máximas de 1 a 2 mcg/mL e clinicamente úteis durante 12 a 24 horas após uma única injeção intramuscular.

As concentrações de penicilina na maioria dos tecidos são iguais às do soro. A penicilina também é excretada no escarro e no leite, em níveis de 3 a 15% dos níveis presentes no soro. A penetração do fármaco no olho, na próstata e no sistema nervoso central é precária. Todavia, na presença de inflamação ativa das meninges, como na meningite bacteriana, concentrações de penicilina de 1 a 5 mcg/mL podem ser alcançadas com uma dose parenteral diária de 18 a 24 milhões de unidades. Essas concentrações são suficientes para matar as cepas sensíveis de pneumococos e meningococos.

A penicilina é rapidamente excretada pelos rins, enquanto pequenas quantidades são excretadas por outras vias. Cerca de 10% da excreção renal ocorrem por filtração glomerular, e 90%, por secreção tubular. A meia-vida normal da penicilina G é de aproximadamente 30 minutos; na insuficiência renal, pode atingir até 10 horas. A ampicilina e as penicilinas de espectro ampliado são secretadas mais lentamente do que a penicilina G e apresentam meias-vidas de 1 hora. No caso das penicilinas depuradas pelos rins, a dose precisa ser ajustada de acordo com a função renal, com administração de aproximadamente 25 a 33% da dose normal se a depuração de creatinina for de 10 mL/min ou menos (Tabela 43-1).

A nafcilina é depurada sobretudo por excreção biliar. A oxacilina, a dicloxacilina e a cloxacilina são eliminadas por excreção tanto renal quanto biliar; não há necessidade de ajuste da dose desses fármacos na presença de insuficiência renal.

TABELA 43-1 Diretrizes para a dosagem de algumas penicilinas de uso comum

Antibiótico (via de administração)	Dose para adulto	Dose pediátrica[1]	Dose neonatal[2]	Dose ajustada como porcentagem da dose normal na presença de insuficiência renal, com base na depuração da creatinina (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} de cerca de 50 mL/min	*Cl_{cr} de cerca de 10 mL/min*
Penicilinas					
Penicilina G (IV)	1-4 x 10^6 unidades a cada 4-6 horas	25.000-400.000 unidades/kg/dia em 4-6 doses	75.000-150.000 unidades/kg/dia em 2 ou 3 doses	50-75%	25%
Penicilina V (VO)	0,25-0,5 g, 4 vezes/dia	25-50 mg/kg/dia em 4 doses		Nenhuma	Nenhuma
Penicilinas antiestafilocócicas					
Cloxacilina, dicloxacilina (VO)	0,25-0,5 g, 4 vezes/dia	25-50 mg/kg/dia em 4 doses		100%	100%
Nafcilina (IV)	1-2 g a cada 4-6 horas	50-100 mg/kg/dia em 4-6 doses	50-75 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	100%	100%
Oxacilina V (IV)	1-2 g a cada 4-6 horas	50-100 mg/kg/dia em 4-6 doses	50-75 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	100%	100%
Penicilinas de espectro ampliado					
Amoxicilina (VO)	0,25-0,5 g, 3 vezes/dia	20-40 mg/kg/dia em 3 doses		66%	33%
Amoxicilina/clavulanato de potássio (VO)	500/125, 3 vezes/dia 875/125 mg, 2 vezes/dia	20-40 mg/kg/dia em 3 doses		66%	33%
Piperacilina (IV)	3-4 g, a cada 4-6 horas	300 mg/kg/dia em 4-6 doses	150 mg/kg/dia em 2 doses	50-75%	25-33%
Ticarcilina (IV)	3-4g, a cada 4-6 horas	200-300 mg/kg/dia em 4-6 doses	150-200 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	50-75%	25-33%

[1] A dose total não deve ultrapassar a do adulto.

[2] A dose indicada deve ser administrada durante a primeira semana de vida. A dose diária deve ser aumentada em cerca de 33 a 50% depois da primeira semana de vida. Deve-se usar a faixa de dosagem mais baixa para recém-nascidos com peso abaixo de 2 kg. Depois do primeiro mês de vida, é possível utilizar doses pediátricas.

Como a depuração das penicilinas é menos eficiente no recém-nascido, a administração de doses ajustadas apenas para o peso corporal resulta em concentrações sistêmicas mais altas por períodos mais longos do que no adulto.

Usos clínicos

À exceção da amoxicilina oral, as penicilinas devem ser administradas 1 a 2 horas antes ou depois de uma refeição; não devem ser tomadas com alimento para minimizar a ligação às proteínas alimentares e a sua ativação por ácido. Os níveis sanguíneos de todas as penicilinas podem ser aumentados com a administração simultânea de probenecida, em uma dose de 0,5 g (10 mg/kg em crianças) a cada 6 horas, por via oral, que reduz a secreção tubular renal dos ácidos fracos, como os compostos β-lactâmicos. As penicilinas nunca devem ser utilizadas para infecções virais e só devem ser prescritas quando houver suspeita razoável ou documentação de infecção causada por microrganismos sensíveis.

A. Penicilina

A penicilina G constitui o fármaco de escolha no tratamento de infecções causadas por estreptococos, meningococos, alguns enterococos, pneumococos sensíveis à penicilina, estafilococos não produtores de β-lactamase, *Treponema pallidium* e alguns outros espiroquetas, espécies de *Clostridium, Actinomyces* e outros bastonetes Gram-positivos e microrganismos Gram-negativos anaeróbios não produtores de β-lactamase. Dependendo do microrganismo, do local e da gravidade da infecção, as doses efetivas variam entre 4 e 24 milhões de unidades por dia, administradas por via intravenosa, em 4 a 6 doses fracionadas. A penicilina G em altas doses também pode ser administrada em infusão intravenosa contínua.

A penicilina V, a forma oral de penicilina, só está indicada para infecções menores, em virtude de sua biodisponibilidade relativamente baixa, necessidade de administração 4 vezes ao dia e espectro antibacteriano estreito. Em seu lugar, costuma-se utilizar a amoxicilina (ver adiante).

A penicilina G benzatina e a penicilina G procaína para injeção intramuscular produzem níveis baixos, porém prolongados do fármaco. Uma única injeção intramuscular de 1,2 milhão de unidades de penicilina benzatina constitui um tratamento efetivo para a faringite causada por estreptococos β-hemolítico; quando administrada por via intramuscular, uma vez a cada 3 a 4 semanas, impede a ocorrência de reinfecção. A penicilina G benzatina, na dose de 2,4 milhões de unidades por via intramuscular, uma vez por semana, durante 1 a 3 semanas, mostra-se efetiva no tratamento da sífilis. A penicilina G procaína, anteriormente usada no tratamento da

pneumonia pneumocócica ou gonorreia não complicada, hoje, raramente é prescrita, em virtude do desenvolvimento de muitas cepas resistentes à penicilina.

B. Penicilinas resistentes à β-lactamase estafilocócica (meticilina, nafcilina e isoxazolil-penicilinas

Essas penicilinas semissintéticas estão indicadas em infecções por estafilococos produtores de β-lactamase, embora as cepas de estreptococos e pneumococos sensíveis à penicilina também sejam sensíveis a esses fármacos. *Listeria monocytogenes*, enterococos e cepas de estafilococos resistentes à meticilina são resistentes. Nesses últimos anos, o uso empírico dessas penicilinas diminuiu substancialmente, em virtude de taxas crescentes de resistência à meticilina nos estafilococos. Entretanto, para infecções causadas por cepas de estafilococos sensíveis à meticilina e resistentes à penicilina, as penicilinas semissintéticas são consideradas os fármacos de escolha.

Uma isoxazolil penicilina, como a oxacilina, a cloxacilina ou a dicloxacilina, em uma dose de 0,25 a 0,5 g por via oral, a cada 4 a 6 horas (15 a 25 mg/kg/dia para crianças), é apropriada para o tratamento das infecções estafilocócicas localizadas leves a moderadas. Todas essas penicilinas são relativamente estáveis em ácidos e apresentam biodisponibilidade razoável. Todavia, o alimento interfere na sua absorção, de modo que esses fármacos devem ser administrados 1 hora antes ou depois das refeições.

Para as infecções sistêmicas graves por estafilococos, são administradas a oxacilina ou a nafcilina, em uma dose de 8 a 12 g/dia, por infusão intravenosa intermitente de 1 a 2 g a cada 4 a 6 horas (50 a 100 mg/kg/dia para crianças).

C. Penicilinas de amplo espectro (aminopenicilinas, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas)

Esses fármacos apresentam maior atividade do que a penicilina contra bactérias Gram-negativas, em virtude de sua maior capacidade de penetrar na membrana externa dos microrganismos Gram-negativos. À semelhança da penicilina G, essas penicilinas são inativadas por muitas β-lactamases.

As aminopenicilinas, ampicilina e amoxicilina, apresentam espectros de atividade quase idênticos, porém a amoxicilina exibe melhor absorção oral. A amoxicilina, em uma dose de 250 a 500 mg 3 vezes ao dia, equivale à mesma quantidade de ampicilina, administradas 4 vezes ao dia. A amoxicilina é administrada por via oral no tratamento das infecções do trato urinário, sinusite, otite e infecções das vias respiratórias inferiores. A ampicilina e a amoxicilina são as mais ativas entre os antibióticos β-lactâmicos orais contra pneumococos com CIMs elevadas para a penicilina e constituem os antibióticos β-lactâmicos preferidos para o tratamento de infecções supostamente causadas por essas cepas. A ampicilina (mas não a amoxicilina) mostra-se efetiva na *shigelose*. Seu uso no tratamento da gastrenterite não complicada por *Salmonella* é controvertido, visto que pode prolongar o estado de portador.

A ampicilina, em doses de 4 a 12 g/dia por via intravenosa, mostra-se útil no tratamento de infecções graves causadas por microrganismos sensíveis, incluindo anaeróbios, enterococos, *L. monocytogenes* e cepas β-lactamase negativas de cocos e bacilos Gram-negativos, como *E. coli*, e espécies de *Salmonella*. As cepas de *H. influenzae* não produtoras de β-lactamase são geralmente sensíveis, porém estão surgindo cepas resistentes, devido a alterações das PBP. Muitas espécies Gram-negativas produzem β-lactamases e são resistentes, impedindo o uso de ampicilina para tratamento empírico das infecções do trato urinário, meningite e febre tifoide. A ampicilina não é ativa contra *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, proteus indol-positivos e outros aeróbios Gram-negativos comumente encontrados em infecções hospitalares. Esses microrganismos produzem β-lactamase, que inativa a ampicilina.

A carbenicilina, a primeira carboxipenicilina antipseudomonas, não é mais usada nos EUA, visto que existem fármacos alternativos mais ativos e mais bem tolerados. A ticarcilina é uma carboxipenicilina, cuja atividade se assemelha à da carbenicilina. É menos ativa do que a ampicilina contra os enterococos. As ureidopenicilinas, a piperacilina, a mezlocilina e a azlocilina também são ativas contra bacilos Gram-negativos selecionados, como *Klebsiella pneumoniae*. Embora não se disponha de dados clínicos para sustentar a superioridade da terapia de combinação sobre a monoterapia, devido à tendência da *P. aeruginosa* a desenvolver resistência durante o tratamento, utiliza-se uma penicilina antipseudomonas em associação com um aminoglicosídeo ou com uma fluoroquinolona para as infecções causadas por pseudomonas fora do trato urinário.

A ampicilina, a amoxicilina, a ticarcilina e a piperacilina também estão disponíveis em associação com um dos vários inibidores da β-lactamase: ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam. A adição de um inibidor da β-lactamase amplia a atividade dessas penicilinas, incluindo cepas de *S. aureus* produtoras de β-lactamase, bem como algumas bactérias Gram-negativas produtoras de β-lactamase (ver "Inibidores de β-lactamase").

Reações adversas

Em geral, as penicilinas são bem toleradas, o que incentiva, infelizmente, o seu uso incorreto e inapropriado. Os efeitos colaterais devem-se, em sua maioria, à ocorrência de hipersensibilidade. Todas as penicilinas apresentam sensibilização e reatividade cruzadas. Os determinantes antigênicos consistem em produtos de degradação das penicilinas, particularmente o ácido peniciloico e produtos da hidrólise alcalina ligados às proteínas do hospedeiro. A obtenção de história de reação à penicilina não é confiável; cerca de 5 a 8% dos indivíduos fornecem esse tipo de história, porém apenas um pequeno número irá apresentar uma reação alérgica ao receber penicilina. Em menos de 1% dos indivíduos que receberam previamente penicilina sem qualquer incidência, observa-se a ocorrência de reação alérgica por ocasião da administração de penicilina. Todavia, devido ao potencial de anafilaxia, a penicilina deve ser administrada com cautela, ou deve-se usar um fármaco substituto se houver alguma história de alergia grave à penicilina. A incidência de reações alérgicas em crianças de pouca idade é insignificante.

As reações alérgicas consistem em choque anafilático (muito raro, 0,05% dos casos); reações do tipo doença do soro (atualmente raras, como urticária, febre, edema articular, edema angioneurótico, prurido intenso e comprometimento respiratório que ocorrem dentro de 7 a 12 dias após a exposição), e uma variedade de exantemas cutâneos. Além disso, podem ocorrer lesões orais, febre, nefrite intersticial (reação autoimune a um complexo de penicilina-proteína), eosinofilia, anemia hemolítica, outros distúrbios hematológicos e vasculite. Na maioria dos casos, os pacientes alérgicos a penicilinas podem ser tratados com fármacos alternativos. Entretanto, se houver necessidade (p. ex., tratamento da endocardite enterocócica ou da neurossífilis em um paciente com grave alergia à penicilina), é possível proceder à dessensibilização com doses gradualmente crescentes de penicilina.

Em pacientes com insuficiência renal, a penicilina administrada em altas doses pode provocar crises convulsivas. A nafcilina está associada a neutropenia; a oxacilina pode causar hepatite; a meticilina provoca nefrite intersticial (e não é mais usada por esse motivo). Penicilinas administradas em grandes doses por via oral podem provocar desconforto gastrintestinal, particularmente náuseas, vômitos e diarreia. A ampicilina tem sido associada ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa. Podem ocorrer infecções secundárias, como candidíase vaginal. A ampicilina e a amoxicilina podem causar exantemas cutâneos, que não são de natureza alérgica. Com frequência, tais exantemas são observados quando da inapropriada prescrição de aminopenicilinas para tratamento de doença viral.

■ CEFALOSPORINAS E CEFAMICINAS

As cefalosporinas assemelham-se às penicilinas, porém são mais estáveis em relação a muitas β-lactamases bacterianas e, portanto, exibem um espectro de atividade mais amplo. Todavia, cepas de *E. coli* e *Klebsiella* sp. que expressam β-lactamase de espectro ampliado, capazes de hidrolisar a maioria das cefalosporinas, representam um problema clínico crescente. As cefalosporinas não são ativas contra enterococos e *L. monocytogenes*.

Química

O núcleo das cefalosporinas, o ácido 7-aminocefalosporânico (Figura 43-6), exibe uma estreita semelhança com o ácido 6-aminopenicilânico (Figura 43-1). A atividade antimicrobiana intrínseca das cefaloporinas naturais é baixa, porém a ligação de vários grupos R_1 e R_2 produziu centenas de compostos potentes de baixa toxicidade. As cefaloporinas são classificadas em quatro grandes grupos ou gerações, dependendo principalmente do espectro de atividade antimicrobiana.

CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

As cefalosporinas de primeira geração consistem na **cefazolina**, **cefadroxila**, **cefalexina**, **cefalotina**, **cefapirina** e **cefradina**. Esses fármacos são muito ativos contra cocos Gram-positivos, como pneumococos, estreptococos e estafilococos. As cefalosporinas tradicionais não são ativas contra as cepas de estafilococos resistentes à meticilina; entretanto, foram desenvolvidos novos compostos que possuem atividade contra cepas resistentes à meticilina (ver adiante). Com frequência, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* são sensíveis, enquanto se verifica pouca atividade contra *P. aeruginosa*, espécies de proteus indol-positivos, e *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Citrobacter* sp. e *Acinetobacter*. Os cocos anaeróbios (p. ex., peptococos, peptoestreptococos) são habitualmente sensíveis, mas não o *Bacteroides fragilis*.

Farmacocinética e dosagem

A. Oral

A cefalexina, a cefradina e a cefadroxila são absorvidas em grau variável pelo intestino. Após a administração de doses orais de 500 mg, os níveis séricos alcançam 15 a 20 mcg/mL. A concentração na urina costuma ser muito alta; todavia, na maioria dos tecidos, os níveis são variáveis e, em geral, inferiores aos do

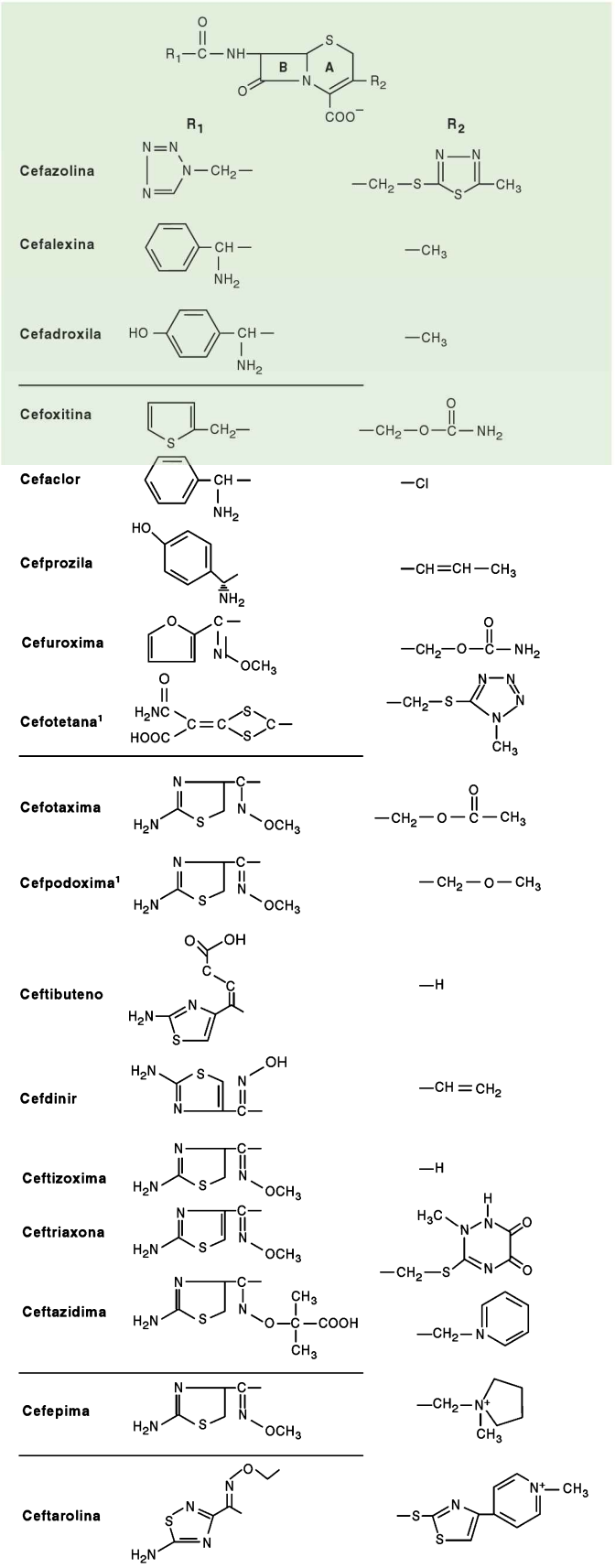


FIGURA 43-6 Estruturas de algumas cefalosporinas. As estruturas R_1 e R_2 são substituintes no núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico mostrado na parte superior. Outras estruturas (cefoxitina e outras abaixo) são completas. [1] Substituintes adicionais não indicados.

TABELA 43-2 Diretrizes para a dosagem de algumas cefalosporinas comumente usadas e outros antibióticos inibidores da parede celular

Antibiótico (via de administração)	Dose para adultos	Dose pediátrica[1]	Dose neonatal[2]	Dose ajustada como porcentagem da dose normal na presença de insuficiência renal com base na depuração de creatinina (Cl_{cr})	
				Cl_{Cr} de cerca de 50 mL/min	*Cl_{Cr} de cerca de 10 mL/min*
Cefalosporinas de primeira geração					
Cefadroxila (VO)	0,5-1 g 1 a 2 vezes/dia	30 mg/kg/dia em 2 doses		50%	25%
Cefalexina (VO)	0,25-0,5 g 4 vezes/dia	25-50 mg/kg/dia em 4 doses		50%	25%
Cefazolina (IV)	0,5-2 g a cada 8 horas	25-100 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		50%	25%
Cefalosporinas de segunda geração					
Cefoxitina (IV)	1-2 g a cada 6-8 horas	75-150 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		50-75%	25%
Cefotetana (IV)	1-2 g a cada 12 horas			50%	25%
Cefuroxima (IV)	0,75-1,5 g a cada 8 horas	50-100 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		66%	25-33%
Cefalosporinas de terceira e quarta gerações, inclusive ceftarolina fosamila					
Cefotaxima (IV)	1-2 g a cada 6-12 horas	50-200 mg/kg/dia em 4-6 doses	100 mg/kg/dia em 2 doses	50%	25%
Ceftazidima (IV)	1-2 g a cada 8-12 horas	75-100 mg/kg/dia em 3 doses	100-150 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	50%	25%
Ceftriaxona (IV)	1-4 g a cada 24 horas	50-100 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses	50 mg/kg/dia uma vez ao dia	Nenhuma	Nenhuma
Cefepima (IV)	0,5-2 g a cada 12 horas	75-120 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses fracionadas		50%	25%
Ceftarolina fosamila (IV)	600 mg a cada 12 horas			50-66%	33%
Carbapenéns					
Ertapeném (IM ou IV)	1 g a cada 24 horas			100%[3]	50%
Doripeném	500 mg a cada 8 horas			50%	33%
Imipeném (IV)	0,25-0,5 g a cada 6-8 horas			75%	50%
Meropeném (IV)	1 g a cada 8 horas (2 g a cada 8 horas em caso de meningite)	60-120 mg/kg/dia em 3 doses (máximo de 2 g a cada 8 horas)		66%	50%
Glicopeptídeos					
Vancomicina (IV)	30-60 mg/kg/dia em 2-3 doses	40 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses	Dose de ataque de 15 mg/kg, a seguir, 20 mg/kg/dia em 2 doses	40%	10%
Lipopeptídeos (IV)					
Daptomicina	4-6 mg/kg IV ao dia			Nenhuma	50%
Telavancina	10 mg/kg IV ao dia			75%	50%

[1] A dose total não deve ultrapassar a do adulto.

[2] A dose indicada deve ser administrada durante a primeira semana de vida. A dose diária deve ser aumentada em cerca de 33-50% depois da primeira semana de vida. Deve-se usar a faixa de dosagem mais baixa para recém-nascido com peso inferior a 2 kg. Depois do primeiro mês de vida, é possível usar doses pediátricas.

[3] 50% da dose para Cl_{cr} < 30 mL/min.

soro. A cefalexina e a cefradina são administradas por via oral, em doses de 0,25 a 0,5 g, quatro vezes ao dia (15 a 30 mg/kg/dia), enquanto a cefadroxila é administrada em doses de 0,5 a 1 g 2 vezes ao dia. Esses fármacos são excretados sobretudo por filtração glomerular e secreção tubular na urina. Os agentes que bloqueiam a secreção tubular, como, por exemplo, a probenecida, podem aumentar consideravelmente os níveis séricos. Em pacientes com comprometimento da função renal, é necessário reduzir a dose (Tabela 43-2).

B. Parenteral

A cefazolina é a única cefalosporina parenteral de primeira geração ainda em uso geral. Após uma infusão intravenosa de 1 g, o nível máximo de cefazolina é de 90 a 120 mcg/mL. A dose intravenosa habitual de cefazolina para adultos é de 0,5 a 2 g por via intravenosa, a cada 8 horas. A cefazolina também pode ser administrada por via intramuscular. A excreção ocorre pelo rim, e é preciso efetuar um ajuste da dose em caso de comprometimento da função renal.

Usos clínicos

Os fármacos orais podem ser usados para o tratamento das infecções do sistema urinário e infecções causadas por estafilococos ou estreptococos, inclusive celulite ou abscesso de tecidos moles. Entretanto, não se deve confiar nas cefalosporinas orais para o tratamento das infecções sistêmicas graves.

A cefazolina penetra bem na maioria dos tecidos. Trata-se de um fármaco de escolha para profilaxia cirúrgica. A cefazolina também pode constituir um fármaco de escolha em infecções para as quais ela seja o fármaco menos tóxico (p. ex., *E. coli* ou *K. pneumoniae* produtoras de penicilinase), bem como no caso de indivíduos com infecções estafilocócicas ou estreptocócicas com história de alergia à penicilina distinta da hipersensibilidade imediata. A cefazolina não penetra no sistema nervoso central e, portanto, não pode ser utilizada no tratamento da meningite. Constitui uma alternativa às penicilinas antiestafilocócicas, para pacientes alérgicos à penicilina.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Os membros das cefalosporinas de segunda geração incluem o **cefaclor**, **cefamandol**, **cefonicida**, **cefuroxima**, **cefprozila**, **loracarbefe e ceforanida**, bem como as cefamicinas estruturalmente relacionadas, **cefoxitina**, **cefmetazol** e **cefotetana**, que possuem atividade contra anaeróbios. Trata-se de um grupo heterogêneo de fármacos, com notáveis diferenças individuais, na atividade, farmacocinética e toxicidade. Em geral, as cefalosporinas de segunda geração mostram-se ativas contra microrganismos inibidos por fármacos de primeira geração; todavia, além disso, proporcionam uma cobertura ampliada contra microrganismos Gram-negativos. *Klebsiella* sp. (inclusive espécies resistentes à cefalotina) são habitualmente sensíveis. O cefamandol, a cefuroxima, a cefonicida, a ceforanida e o cefaclor são ativos contra o *H. influenzae*, mas não contra *Serratia* ou *B. fragilis*. Por outro lado, a cefoxitina, o cefmetazol e a cefotetana possuem atividade contra *B. fragilis* e contra algumas cepas de *Serratia*, porém são menos ativos contra o *H. influenzae*. À semelhança dos fármacos de primeira geração, nenhuma das cefalosporinas de segunda geração é ativa contra enterococos ou contra *P. aeruginosa*. As cefalosporinas de segunda geração podem exibir atividade *in vitro* contra *Enterobacter* sp.; entretanto, observa-se a rápida seleção de mutantes resistentes, que expressam constitutivamente uma β-lactamase cromossômica, que hidrolisa esses compostos (e as cefalosporinas de terceira geração), de modo que não devem ser usadas no tratamento das infecções causadas por *Enterobacter*.

Farmacocinética e dosagem

A. Oral

O cefaclor, a axetilcefuroxima, a cefprozila e o loracarbefe podem ser administrados por via oral. A dose habitual para adultos é de 10 a 15 mg/kg/dia, em duas a quatro doses fracionadas; as crianças devem receber 20 a 40 mg/kg/dia, até uma dose máxima de 1 g/dia. À exceção da axetilcefuroxima, esses fármacos não são previsivelmente ativos contra pneumococos não sensíveis às penicilinas e devem ser usados com cautela ou até mesmo não utilizados no tratamento de casos suspeitos ou comprovados de infecção pneumocócica. O cefaclor é mais suscetível à hidrólise por β-lactamase, em comparação com os outros agentes, por isso sua utilidade está correspondentemente diminuída.

B. Parenteral

Após uma infusão intravenosa de 1 g, os níveis séricos alcançam 75 a 125 mcg/mL para a maioria das cefalosporinas de segunda geração. A administração intramuscular é dolorosa e deve ser evitada. As doses e os intervalos entre elas variam, dependendo do agente específico (Tabela 43-2). Existem diferenças acentuadas na meia-vida, na ligação às proteínas e no intervalo entre as doses. Todas as cefalosporinas de segunda geração são depuradas pelos rins e exigem um ajuste nas doses na presença de insuficiência renal.

Usos clínicos

As cefalosporinas orais de segunda geração mostram-se ativas contra *H. influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* produtores de β-lactamase e têm sido utilizadas sobretudo no tratamento de sinusite, otite e infecções das vias respiratórias inferiores, nas quais esses microrganismos desempenham um importante papel. Em virtude de sua atividade contra anaeróbios (inclusive muitas cepas de *B. fragillis*), a cefoxitina, a cefotetana ou o cefmetazol podem ser usados no tratamento de infecções anaeróbias mistas, como a peritonite, a diverticulite e a doença inflamatória pélvica. A cefuroxima é prescrita para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em virtude de sua atividade contra *H. influenzae* ou *K. pneumoniae* produtores de β-lactamase e alguns pneumococos não sensíveis à penicilina. Apesar de a cefuroxima atravessar a barreira hematencefálica, é menos efetiva no tratamento da meningite do que a ceftriaxona ou a cefotaxima e, por isso, não deve ser usada.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Os agentes de terceira geração incluem **cefoperazona**, **cefotaxima**, **ceftazidima**, **ceftizoxima**, **ceftriaxona**, **cefixima**, **cefpodoxima proxetila**, **cefdinir**, **cefditoreno pivoxila**, **ceftibuteno** e **moxalactam**.

Atividade antimicrobiana

Em comparação com os agentes de segunda geração, esses fármacos proporcionam uma cobertura ampliada contra microrganismos Gram-negativos, e alguns deles têm a capacidade de

atravessar a barreira hematencefálica. Os fármacos de terceira geração mostram-se ativos contra *Citrobacter*, *S. marcescens* e *Providencia* (embora possa surgir resistência durante o tratamento de infecções causadas por essas espécies, devido à seleção de mutantes que produzem constitutivamente a cefalosporinase). Essas cefalosporinas também são efetivas contra cepas de *Haemophilus* e *Neisseria* produtoras de β-lactamase. A ceftazidima e a cefoperazona são as duas únicas cefalosporinas de terceira geração com atividade útil contra *P. aeruginosa*. À semelhança dos fármacos de segunda geração, as cefalosporinas de terceira geração são hidrolisadas pela β-lactamase AmpC constitutivamente produzida e não apresentam atividade confiável contra espécies de *Enterobacter*. As espécies de *Serratia*, *Providencia* e *Citrobacter* também produzem uma cefalosporinase codificada em nível cromossômico que, quando expressa de modo constitutivo, confere resistência às cefalosporinas de terceira geração. A ceftizoxima e o moxalactam mostram-se ativos contra *B. fragilis*. A cefixima, o cefdinir, o ceftibuteno e a cefpodoxima proxetila são agentes orais que apresentam atividades semelhantes, à exceção da cefixima e do ceftibuteno, que são muito menos ativos contra pneumococos e exibem pouca atividade contra *S. aureus*.

Farmacocinética e dosagem

A infusão intravenosa de 1 g de uma cefalosporina parenteral produz níveis séricos de 60 a 140 mcg/mL. As cefalosporinas de terceira geração penetram bem nos líquidos corporais e tecidos, e, à exceção da cefoperazona e de todas as cefalosporinas orais, alcançam níveis no líquido cerebrospinal suficientes para inibir a maioria dos patógenos sensíveis.

As meias-vidas desses fármacos e o intervalo necessário entre as doses variam muito: a ceftriaxona (meia-vida de 7 a 8 horas) pode ser injetada a cada 24 horas, em uma dose de 15 a 50 mg/kg/dia. Uma dose única diária de 1g é suficiente para a maioria das infecções graves, e recomenda-se a administração de 2 g a cada 12 horas no tratamento da meningite. A cefoperazona (meia-vida de 2 horas) pode ser infundida a cada 8 a 12 horas, em uma dose de 25 a 100 mg/kg/dia. Os demais fármacos do grupo (meia-vida de 1 a 1,7 hora) podem ser infundidos a cada 6 a 8 horas, em doses de 2 a 12 g/dia, conforme a gravidade da infecção. A cefixima pode ser administrada por via oral (200 g 2 vezes/dia, ou 400 mg 1 vez/dia) para o tratamento das infecções do trato urinário e, como dose única de 400 mg, na uretrite gonocócica e cervicite não complicadas. A dose de cefpodoxima proxetila e de cefditoreno pivoxila para adultos é de 200 a 400 mg, 2 vezes ao dia; a de ceftibuteno, é de 400 mg uma vez ao dia; a de cefdinir, de 300 mg/cada 12 horas. A excreção da cefoperazona e ceftriaxona ocorre principalmente pelo trato biliar, e não há necessidade de ajuste da dose na presença de insuficiência renal. Os outros fármacos são excretados pelo rim e, portanto, exigem um ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

Usos clínicos

As cefalosporinas de terceira geração são usadas no tratamento de uma ampla variedade de infecções graves causadas por microrganismos resistentes à maioria dos outros fármacos. Entretanto, as cepas que expressam β-lactamases de espectro ampliado não são sensíveis. Deve-se evitar o uso de cefalosporinas de terceira geração no tratamento das infecções por *Enterobacter*, mesmo se o microrganismo isolado clínico for sensível *in vitro* — devido à emergência de resistência. A ceftriaxona e a cefotaxima foram aprovadas para o tratamento da meningite, inclusive da meningite causada por pneumococos, meningococos, *H. influenzae* e bastonetes Gram-negativos entéricos sensíveis, mas não por *L. monocytogenes*. A ceftriaxona e a cefotaxima constituem as cefalosporinas mais ativas contra cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina, e seu uso é recomendado para a terapia empírica de infecções graves que podem ser causadas por essas cepas. A meningite provocada por cepas de pneumococos com CIMs de > 1 mcg/mL para a penicilina podem não responder até mesmo a esses fármacos, e recomenda-se a adição de vancomicina. Outras indicações potenciais incluem a terapia empírica da sepse de causa desconhecida em pacientes tanto imunocompetentes quanto imunocomprometidos, bem como o tratamento de infecções para as quais as cefalosporinas constituem os fármacos menos tóxicos disponíveis. Em pacientes imunocomprometidos com neutropenia e febre, a ceftazidima com frequência é usada em associação com outros antibióticos.

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

A cefepima é um exemplo de uma denominada cefalosporina de quarta geração. É mais resistente à hidrólise por β-lactamases cromossômicas (p. ex., aquelas produzidas por *Enterobacter*). Entretanto, à semelhança dos compostos de terceira geração, é hidrolisada por β-lactamases de espectro ampliado. A cefepima apresenta boa atividade contra *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* e *S. pneumoniae*. Mostra-se altamente ativa contra *Haemophilus* sp. e *Neisseria* sp. Penetra bem no líquido cerebroespinal. É depurada pelos rins e apresenta meia-vida de 2 horas; suas propriedades farmacocinéticas assemelham-se bastante às da ceftazidima. Entretanto, ao contrário desta, a cefepima tem boa atividade contra a maioria das cepas de estreptococos não sensíveis à penicilina e mostra-se útil no tratamento das infecções causadas por *Enterobacter*.

Cefalosporinas ativas contra estafilococos resistentes à meticilina

Na atualidade, estão sendo desenvolvidos antibióticos β-lactâmicos com atividade contra estafilococos resistentes à meticilina. A ceftarolina fosamila, o profármaco do metabólito ativo ceftarolina, é o primeiro desses fármacos a receber aprovação para uso clínico nos EUA. A **ceftarolina** apresenta uma ligação aumentada à proteína de ligação da penicilina 2a, que medeia a resistência à meticilina nos estafilococos, resultando em atividade bactericida contra essas cepas. Possui alguma atividade contra enterococos e amplo espectro contra microrganismos Gram-negativos, embora não seja ativa contra cepas produtoras de β-lactamase de espectro ampliado. Como a experiência clínica com esse fármaco e similares em fase de pesquisa é limitada, seu papel na terapia ainda não está definido.

EFEITOS COLATERAIS DAS CEFALOSPORINAS

A. Alergia

As cefalosporinas produzem sensibilização e podem causar uma variedade de reações de hipersensibilidade idênticas àquelas observadas com as penicilinas, incluindo anafilaxia, febre, exantemas cutâneos, nefrite, granulocitopenia e anemia hemolítica. Entretanto, o núcleo químico das cefalosporinas difere daqueles das penicilinas, de modo que alguns indivíduos com

história de alergia à penicilina toleram as cefalosporinas. Embora incerta, a frequência de alergenicidade cruzada entre os dois grupos de fármaco provavelmente é de cerca de 5 a 10%. A alergenicidade cruzada parece mais comum com as penicilinas e cefalosporinas de geração inicial, em comparação com as de geração mais avançada. Entretanto, pacientes com história de anafilaxia às penicilinas não devem receber cefalosporinas.

B. Toxicidade

A irritação local pode produzir dor após injeção intramuscular e tromboflebite após injeção intravenosa. Foi demonstrada a ocorrência de toxicidade renal, inclusive nefrite intersticial e necrose tubular, com várias cefalosporinas, o que causou a retirada da cefaloridina do uso clínico.

As cefalosporinas que contêm um grupo metiltiotetrazol (cefamandol, cefmetazol, cefotetana e cefoperazona) podem causar hipoproteinemia e distúrbios hemorrágicos. Essa complicação pode ser evitada pela administração oral de vitamina K_1, 10 mg duas vezes por semana. Os fármacos com o anel metiltiotetrazol também podem causar graves reações do tipo dissulfiram; por conseguinte, deve-se evitar o consumo de álcool, bem como o uso de medicações que contêm álcool.

■ OUTROS FÁRMACOS β-LACTÂMICOS

MONOBACTÂMICOS

Os monobactâmicos são fármacos com um anel β-lactâmico monocíclico (Figura 43-1). Seu espectro de atividade limita-se a bastonetes Gram-negativos aeróbios (inclusive *P. aeruginosa*). Diferentemente de outros antibióticos β-lactâmicos, não apresentam nenhuma atividade contra bactérias Gram-positivas ou contra anaeróbios. O **aztreonam** é o único monobactâmico disponível nos EUA. Apresenta semelhanças estruturais com a ceftazidima; por conseguinte, seu espectro contra microrganismos Gram-negativos assemelha-se ao das cefalosporinas de terceira geração. Mostra-se estável contra muitas β-lactamases, com as notáveis exceções das β-lactamases AmpC e de espectro ampliado. O fármaco tem boa penetração no líquido cerebrospinal. O aztreonam é administrado por via intravenosa a cada 8 horas, em uma dose de 1 a 2 g, produzindo níveis séricos máximos de 100 mcg/mL. A meia-vida é de 1 a 2 horas, sendo bastante prolongada na presença de insuficiência renal.

Os pacientes alérgicos à penicilina toleram o aztreonam sem qualquer reação. Em certas ocasiões, ocorrem exantemas cutâneos e elevações dos níveis séricos das aminotransferases durante a administração do aztreonam, porém a ocorrência de toxicidade significativa é incomum. Em pacientes com história de anafilaxia à penicilina, o aztreonam pode ser usado para o tratamento de infecções graves, como pneumonia, meningite e sepse causada por patógenos Gram-negativos sensíveis.

INIBIDORES DA β-LACTAMASE (ÁCIDO CLAVULÂNICO, SULBACTAM E TAZOBACTAM)

Essas substâncias assemelham-se às moléculas β-lactâmicas (Figura 43-7), porém exibem ação antibacteriana muito fraca. Trata-se de potentes inibidores de muitas β-lactamases bacterianas, mas não de todas, podendo proteger as penicilinas hidrolisáveis contra a inativação por essas enzimas. Os inibidores das β-lactamases são mais ativos contra as da classe A de Ambler (em particular, β-lactamases com elemento transponível [TEM] codificadas por plasmídeos), como aquelas produzidas por estafilococos, *H. influenzae, N. gonorrhoeae, Salmonella, Shigella, E. coli* e *K. pneumoniae*. Não são inibidores adequados das β-lactamases da classe C, que geralmente são codificadas por cromossomos e induzíveis, produzidas por espécies de *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *S. marcescens e P. Aeruginosa*; todavia, inibem as β-lactamases cromossômicas de *B. fragilis* e *M. catarrhalis*.

Os três inibidores diferem ligeiramente quanto à sua farmacologia, estabilidade, potencia e atividade; todavia, essas diferenças têm pouca importância terapêutica. Os inibidores da β-lactamase estão apenas disponíveis em combinações fixas com penicilinas específicas. O espectro bacteriano da associação é determinado pala penicilina, e não pelo inibidor da β-lactamase. (As associações fixas disponíveis nos EUA estão relacionadas na seção "Preparações disponíveis".) Um inibidor amplia o espectro de determinada penicilina, contanto que a inatividade desta última se deva à destruição pela β-lactamase, e que o inibidor seja ativo contra a β-lactamase produzida. Por conseguinte, a associação ampicilina-sulbactam mostra-se ativa contra *S. aureus* e *H. influenzae* produtores de β-lactamase, mas não contra *Serratia*, que produz uma β-lactamase que não é inibida pelo sulbactam. De forma semelhante, se uma cepa de *P. aeruginosa* for resistente à piperacilina, também o será à associação piperacilina-tazobactam, visto que o tazobactam não inibe a β-lactamase cromossômica produzida por *P. aeruginosa*.

As indicações para as associações de penicilina-inibidor da β-lactamase consistem em terapia empírica para as infecções causadas por uma ampla variedade de patógenos potenciais em pacientes tanto imunocompetentes quanto imunocomprometidos, bem como no tratamento de infecções aeróbias e anaeróbias mistas, como as infecções intra-abdominais. As doses são iguais àquelas usadas para cada fármaco, com exceção da dose recomendada de piperacilina na associação piperacilina-tazobactam, que é de 3 a 4 g a cada 6 horas. Deve-se efetuar um ajuste na presença de insuficiência renal, com base na penicilina.

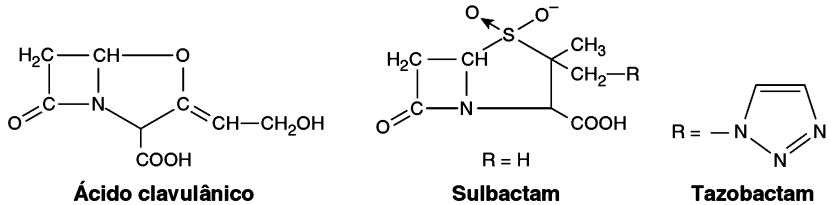


FIGURA 43-7 Inibidores de β-lactamase.

CARBAPENÉNS

Os carbapenéns estão estruturalmente relacionados com os antibióticos β-lactâmicos (Figura 43-1). O **doripeném**, o **ertapeném**, o **imipeném** e o **meropeném** foram aprovados para uso nos EUA. O imipeném, o primeiro fármaco dessa classe, exibe amplo espectro, com boa atividade contra numerosos bastonetes Gram-negativos, inclusive *P. aeruginosa*, microrganismos Gram-positivos e anaeróbios. Mostra-se resistente à maioria das β-lactamases, mas não às carbapenemases ou metalo-β-lactamases. *Enterococcus faecium*, as cepas de estafilococos resistentes à meticilina, *Clostridium difficile, Burkholderia cepacia* e *Stenotrophonomas maltophilia* são resistentes. O imipeném é inativado por desidropeptidases nos túbulos renais, resultando em baixas concentrações urinárias. Por conseguinte, é administrado em associação com um inibidor da desidropeptidase renal, a **cilastatina**, para uso clínico. O doripeném e o meropeném assemelham-se ao imipeném, porém exibem atividade um pouco maior contra aeróbios Gram-negativos e um pouco menor contra microrganismos Gram-positivos. Não sofrem degradação significativa pela desidropeptidase renal e não necessitam de inibidor. O ertapeném é menos ativo do que os outros carbapenéns contra *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. Não é degradado pela desidropeptidase renal.

Os carbapenéns penetram adequadamente nos tecidos e líquidos corporais, inclusive no líquido cerebrospinal. Todos sofrem depuração renal, e a sua dose precisa ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. A dose inicial de imipeném é de 0,25 a 0,5 g por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas (meia-vida de 1 hora). A dose habitual de meropeném para adultos é de 0,5 a 1 g por via intravenosa, a cada 8 horas. A dose habitual de doripeném para adultos é de 0,5 g na forma de infusão que deve durar de 1 a 4 horas, a cada 8 horas. O ertapeném, que apresenta a meia-vida mais longa (4 horas), é administrado em dose única diária por via intravenosa ou intramuscular. O ertapeném intramuscular é irritante; por esse motivo, o fármaco é formulado com lidocaína a 1% para administração por tal via.

Indica-se o uso de um carbapeném para o tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis resistentes a outros fármacos disponíveis, como, por exemplo, *P. aeruginosa*, e de infecções aeróbias e anaeróbias mistas. Os carbapenéns são ativos com numerosas cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina. Os carbapenéns são altamente ativos no tratamento de infecções por *Enterobacter*, visto resistem à destruição pela β-lactamase produzida por esses microrganismos. A experiência clínica sugere que os carbapenéns constituem o tratamento de escolha para as infecções causadas por bactérias Gram-negativas produtoras de β-lactamase de espectro ampliado. O ertapeném não é ativo suficiente contra *P. aeruginosa*, razão pela qual não deve ser usado no tratamento de infecções causadas por esse microrganismo. O imipeném, o meropeném ou o doripeném, com ou sem aminoglicosídeo, podem ser efetivos para o tratamento de pacientes neutropênicos com febre.

Os efeitos adversos mais comuns dos carbapenéns — que tendem a ser mais frequentes com o imipeném — consistem em náuseas, vômitos, diarreia, exantemas cutâneos e reações no local de infusão. A ocorrência de níveis excessivos de imipeném em pacientes com insuficiência renal pode provocar crises convulsivas. O meropeném, o doripeném e o ertapeném têm menos tendência a causar convulsões do que o imipeném. Os pacientes alérgicos às penicilinas também podem ser alérgicos aos carbapenéns.

■ ANTIBIÓTICOS GLICOPEPTÍDICOS

VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico produzido pelo *Streptococcus orientalis* e *Amycolatopsis orientalis*. Com exceção do *Flavobacterium*, o fármaco só é ativo contra bactérias Gram-positivas. A vancomicina é um glicopeptídeo com peso molecular de 1.500, hidrossolúvel e muito estável.

Mecanismos de ação e base da resistência

A vancomicina inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação firme à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do pentapeptídeo peptidoglicano em crescimento (Figura 43-5). Essa ligação inibe a transglicosilase, impedindo o alongamento do peptidoglicano e a ligação cruzada. Em consequência, o peptidoglicano fica enfraquecido, e a célula torna-se suscetível à lise. A membrana celular também é danificada, contribuindo para o efeito antibacteriano.

A resistência à vancomicina nos enterococos deve-se a uma modificação do sítio de ligação D-Ala-D-Ala da unidade de formação do peptidoglicano, em que a D-Ala terminal é substituída por D-lactato. Essa alteração resulta na perda de uma ligação de hidrogênio crítica, que facilita a ligação de alta afinidade da vancomicina a seu alvo, com perda da atividade. Esse mecanismo também é observado em cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (CIM ≥ 16 mcg/mL), que adquiriram os determinantes de resistência dos enterococos. O mecanismo subjacente na redução da sensibilidade à vancomicina em cepas de *S. aureus* de resistência intermediária (CIMs = 4 a 8 mcg/mL) não está totalmente elucidado. Todavia, tais cepas apresentam uma alteração do metabolismo da parede celular, que resulta em espessamento dessa parede com números aumentados de resíduos de D-Ala-D-Ala que atuam como sítios de ligação de extremidade fechada para a vancomicina. A vancomicina é sequestrada dentro da parede celular pelos alvos falsos e talvez não alcance seu local de ação.

Atividade antibacteriana

A vancomicina elimina bactérias Gram-positivas, em concentrações de 0,5 a 10 mcg/mL. Os estafilococos patogênicos, inclusive os que produzem β-lactamase e aqueles resistentes à nafcilina e meticilina, são, em sua maioria, destruídos por 2 mcg/mL ou menos. A vancomicina mata os estafilococos de modo relativamente lento e apenas se as células estiverem em divisão ativa; a taxa é inferior à das penicilinas tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A vancomicina é sinérgica *in vitro* com gentamicina e estreptomicina contra cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, que não exibem altos níveis de resistência aos aminoglicosídeos.

Farmacocinética

A vancomicina é pouco absorvida pelo trato intestinal e administrada apenas por via oral para o tratamento da colite associada a antibióticos, causada por *C. difficile*. As doses parenterais devem ser administradas por via intravenosa. Uma infusão intravenosa de 1 g de 1 hora de duração produz níveis sanguíneos de 15 a 30 mcg/mL durante 1 a 2 horas. O fármaco distribui-se amplamente pelo corpo. Se houver inflamação das meninges, são obtidos níveis no líquido cerebrospinal de 7 a

30% das concentrações séricas simultâneas. Ocorre excreção de 90% do fármaco por filtração glomerular. Na presença de insuficiência renal, pode ocorrer acentuado acúmulo da vancomicina (Tabela 43-2). Em pacientes funcionalmente anéfricos, a meia-vida da vancomicina é de 6 a 10 dias. Uma quantidade significativa (aproximadamente 50%) da vancomicina é removida durante uma seção de hemólise convencional quando se utiliza uma membrana de alto fluxo moderna.

Usos clínicos

As principais indicações da vancomicina parenteral consistem em infecções da corrente sanguínea e endocardite causada por estafilococos resistentes à meticilina. Todavia, a vancomicina não é tão efetiva quanto uma penicilina contra os estafilococos para o tratamento de infecções graves, como endocardite causada por cepas sensíveis à meticilina. A vancomicina em associação com a gentamicina constitui um esquema alternativo para o tratamento da endocardite enterocócica em pacientes com alergia grave à penicilina. A vancomicina (em associação a cefotaxima, ceftriaxona ou rifampicina) também é recomendada para o tratamento da meningite suposta ou reconhecidamente causada por uma cepa de pneumococo resistente à penicilina (i.e., CIM para a penicilina > 1 mcg/mL). A dose recomendada para um paciente com função renal normal é de 30 a 60 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses fracionadas. O esquema tradicional em adultos com função renal normal é de 1 g a cada 12 horas (cerca de 30 mg/kg/dia); todavia, essa dose geralmente não alcança as concentrações mínimas (15 a 20 mcg/mL) recomendadas para infecções graves. No caso de infecções graves (ver adiante), deve-se administrar uma dose inicial de 45 a 60 mg/kg/dia, com titulação para atingir níveis mínimos de 15 a 20 mcg/mL. A dosagem para crianças é de 40 mg/kg/dia, em 3 ou 4 doses fracionadas. A depuração da vancomicina é diretamente proporcional à da creatinina, e deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal. Para pacientes adultos funcionalmente anéfricos, talvez seja suficiente a administração de uma dose de 1 g, uma vez por semana. Para pacientes submetidos à hemodiálise, um esquema posológico comum consiste em uma dose de ataque de 1 g, seguida de 500 mg depois de cada seção de diálise. Nos pacientes que recebem um ciclo prolongado de terapia, devem-se verificar as concentrações séricas do fármaco. As concentrações mínimas recomendadas são de 10 a 15 mcg/mL para infecções leves a moderadas, como a celulite, e de 15 a 20 mcg/mL para infecções mais graves, como endocardite, meningite e pneumonia necrosante.

A vancomicina oral, na dose de 0,125 a 0,25 a cada 6 horas, é utilizada no tratamento da colite associada a antibióticos, causada por *C. difficile*. Em virtude da emergência de enterococos resistentes à vancomicina e da pressão seletiva potencial da vancomicina oral para esses microrganismos resistentes, o metronidazol vem sendo a terapia inicial preferida nessas últimas duas décadas. Todavia, o uso da vancomicina oral não parece constituir um fator de risco significativo para a aquisição de enterococos resistentes à vancomicina. Além disso, dados clínicos recentes sugerem que a vancomicina está associada a uma resposta clínica mais satisfatória do que o metronidazol nos casos mais graves de colite por *C. difficile*. Por conseguinte, a vancomicina oral pode ser usada como tratamento de primeira linha para casos graves ou que não respondem ao metronidazol.

Reações adversas

São observadas reações adversas em cerca de 10% dos casos. A maioria é de pouca importância. A vancomicina é irritante para os tecidos, resultando em flebite no local de injeção. Podem ocorrer calafrios e febre. A ototoxicidade é rara, e a nefrotoxicidade, incomum com o uso das preparações atuais. Entretanto, a administração da vancomicina com outro fármaco ototóxico ou nefrotóxico, como um aminoglicosídeo, aumenta o risco dessas toxicidades. Pode-se minimizar a ototoxicidade mantendo-se as concentrações séricas máximas abaixo de 60 mcg/mL. Entre as reações mais comuns, destaca-se a denominada síndrome do "homem vermelho" ou do "pescoço vermelho". Essa ruborização relacionada com a infusão é causada pela liberação de histamina e pode ser evitada, em grande parte pelo prolongamento do período de infusão para 1 a 2 horas ou pré-tratamento com anti-histamínico, como a difenidramina.

TEICOPLANINA

A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico muito semelhante à vancomicina no seu mecanismo de ação e espectro antibacteriano. Ao contrário da vancomicina, pode ser administrada por via intramuscular, bem como por via intravenosa. A teicoplanina apresenta uma meia-vida longa (45 a 70 horas), possibilitando a sua administração em dose única por dia. O fármaco está disponível na Europa, porém ainda não foi aprovado para uso nos EUA.

TELAVANCINA

A telavancina é um lipoglicopeptídeo semissintético derivado da vancomicina. A telavancina mostra-se ativa contra bactérias Gram-positivas, inclusive cepas com sensibilidade reduzida à vancomicina. A telavancina possui dois mecanismos de ação. À semelhança da vancomicina, a telavancina inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano na parede celular em crescimento. Além disso, altera o potencial de membrana da célula bacteriana e aumenta a permeabilidade da membrana. A meia-vida da telavancina é de aproximadamente 8 horas, permitindo a administração de uma dose intravenosa 1 vez por dia. A telavancina foi aprovada para o tratamento das infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, em uma dose diária de 10 mg/kg IV. Diferentemente da terapia com vancomicina, não há necessidade de monitorar os níveis séricos de telavancina. A telavancina é potencialmente teratogênica, de modo que a sua administração a mulheres grávidas deve ser evitada.

DALBAVANCINA

A dalbavancina é um lipoglicopeptídeo semissintético derivado da teicoplanina. A dalbavancina compartilha o mesmo mecanismo de ação da vancomicina e da teicoplanina, porém apresenta melhor atividade contra inúmeras bactérias Gram-positivas, inclusive *S. aureus* resistente à meticilina e de resistência intermediária à vancomicina. A dalbavancina não é ativa contra a maioria das cepas de enterococos resistentes à vancomicina. A dalbavancina tem uma meia-vida extremamente longa, de 6 a 11 dias, possibilitando a sua administração intravenosa uma vez por semana. O desenvolvimento da dalbavancina foi suspenso, aguardando estudos clínicos adicionais.

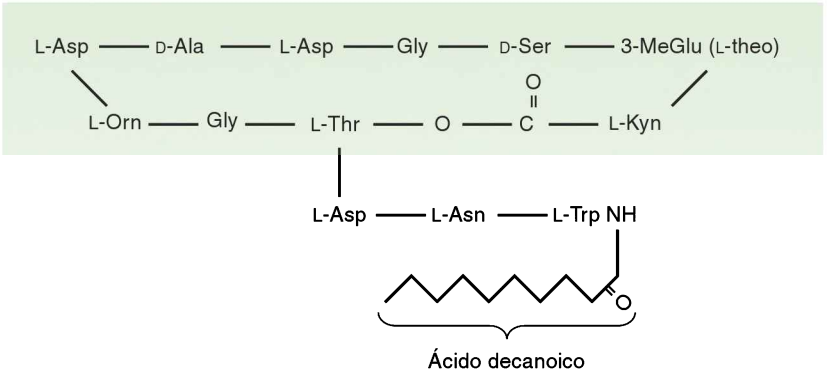


FIGURA 43-8 Estrutura da daptomicina. (Kyn, triptopano desaminado.)

■ OUTROS AGENTES ATIVOS CONTRA A PAREDE CELULAR OU MEMBRANA

DAPTOMICINA

A daptomicina é um novo produto de fermentação do lipopeptídeo cíclico do *Streptomyces roseosporus* (Figura 43-8). Foi descoberta há décadas, porém apenas recentemente desenvolvida em decorrência da necessidade mais premente de fármacos ativos contra microrganismos resistentes. Seu espectro de atividade assemelha-se ao da vancomicina, exceto por ter ação bactericida mais rápida *in vitro* e ser ativa contra cepas de enterococos e *S. aureus* resistentes à vancomicina. O mecanismo preciso de ação não está totalmente elucidado, porém sabe-se que a daptomicina liga-se à membrana celular pela inserção dependente de cálcio de sua cauda lipídica. Isso resulta em despolarização da membrana celular, com efluxo de potássio e rápida morte celular (Figura 43-9). A daptomicina é depurada pelos rins. As doses aprovadas são de 4 mg/kg para o tratamento das infecções da pele e dos tecidos moles e de 6 mg/kg para o tratamento da bacteriemia e da endocardite, uma vez ao dia nos pacientes com função renal normal e em dias alternados em pacientes com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min. Para as infecções graves, muitos especialistas recomendam o uso de doses de daptomicina superiores a 6 mg/kg. Em estudos clínicos conduzidos para demonstrar não inferioridade, a daptomicina teve uma eficácia equivalente à da vancomicina. A daptomicina pode causar miopatia, e os níveis de creatinofosfocinase devem ser monitorados semanalmente. O surfactante pulmonar antagoniza a daptomicina, razão pela qual não deve ser usada no tratamento da pneumonia. A daptomicina também pode causar pneumonite alérgica em pacientes que recebem terapia prolongada (mais de duas semanas). Foram relatados casos de falha do tratamento em

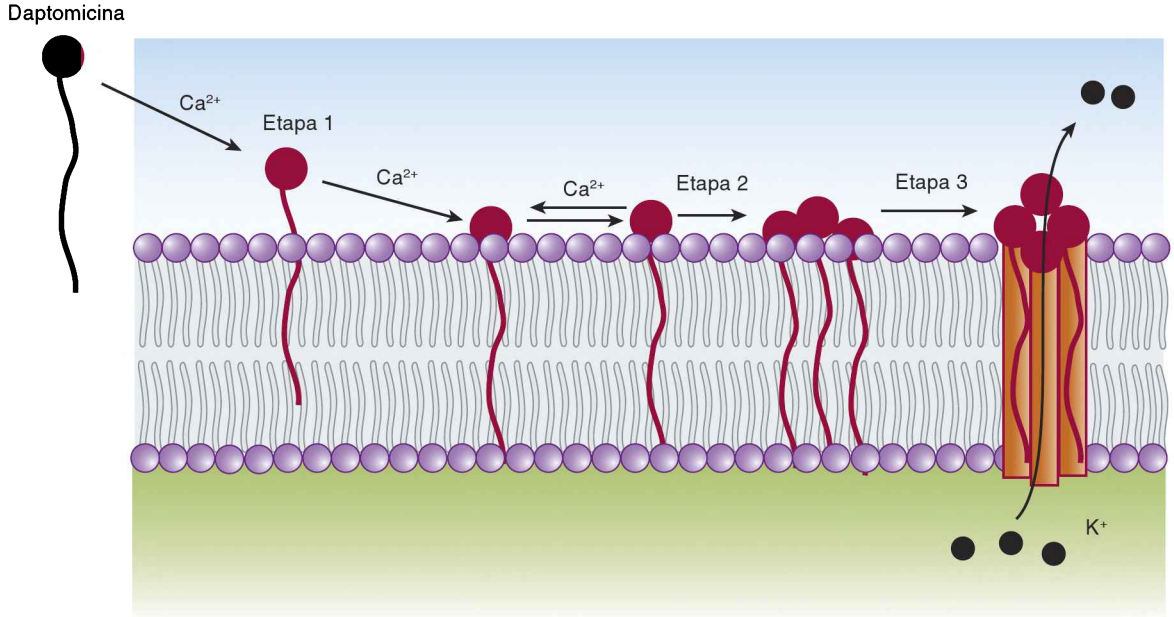


FIGURA 43-9 Mecanismo proposto de ação da daptomicina. Inicialmente, a daptomicina liga-se à membrana citoplasmática (etapa 1) e, em seguida, forma complexos dependentes de cálcio (etapas 2 e 3). A formação de complexos provoca uma rápida perda do potássio celular, possivelmente pela formação de poros, bem como despolarização da membrana. Esse processo é seguido de interrupção na síntese de DNA, RNA e proteína, levando à morte celular. Não ocorre lise celular.

associação a um aumento da CIM da daptomicina em isolados clínicos obtidos durante a terapia, porém, no momento, a relação entre o aumento da CIM e a falha do tratamento não está bem esclarecida. A daptomicina constitui uma alternativa efetiva para a vancomicina, e o papel final desse fármaco continua sendo desvendado.

FOSFOMICINA

A fosfomicina trometamol, um sal estável da fosfomicina (fosfonomicina), inibe um estágio muito inicial da síntese da parede celular bacteriana (Figura 43-5). Trata-se de um análogo do fosfoenolpiruvato, que não tem nenhuma relação estrutural com qualquer outro agente antimicrobiano. A fosfomicina inibe a enzima citoplasmática, a enolpiruvato transferase, por meio de sua ligação covalente ao resíduo de cisteína do sítio ativo e bloqueio da adição do fosfoenolpiruvato à UDP-*N*-acetilglicosamina. Essa reação constitui a primeira etapa na formação do ácido UDP-*N*-acetilmurâmico, o precursor do ácido *N*-acetilmurâmico, encontrado apenas nas paredes celulares bacterianas. O fármaco é transportado para dentro da célula bacteriana por sistemas de transporte de glicerofosfato ou de glicose 6-fosfato. A resistência deve-se ao transporte inadequado do fármaco para o interior da célula.

A fosfomicina mostra-se ativa contra microrganismos tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos, em concentrações de ≥ 125 mcg/mL. Devem-se efetuar testes de sensibilidade em meios de crescimento suplementados em glicose 6-fosfato, a fim de minimizar as indicações falso-positivas de resistência. Ocorre sinergismo *in vitro* quando a fosfomicina é associada a antibióticos β-lactâmicos, aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas.

A fosfomicina trometamol está disponível em formulações tanto orais quanto parenterais, embora apenas a preparação oral esteja aprovada para uso nos EUA. A biodisponibilidade oral é de cerca de 40%. As concentrações séricas máximas são de 10 mcg/mL e 30 mcg/mL após uma dose oral de 2 e 4 g, respectivamente. A meia-vida é de cerca de 4 horas. O fármaco ativo é excretado pelos rins, e as concentrações urinárias ultrapassam a CIM para a maioria dos patógenos do trato urinário.

A fosfomicina está aprovada para uso em dose única de 3 g no tratamento das infecções não complicadas do trato urinário inferior em mulheres. O fármaco parece seguro para uso durante a gravidez.

BACITRACINA

A bacitracina é uma mistura peptídica cíclica obtida da cepa Tracy do *Bacillus subtilis* em 1943. Mostra-se ativa contra microrganismos Gram-positivos. A bacitracina inibe a formação da parede celular ao interferir na desfosforilação no ciclo do transportador lipídico, que transfere subunidades de peptidoglicano da parede celular em crescimento (Figura 43-5). Não há resistência cruzada entre a bacitracina e outros agentes antimicrobianos.

A bacitracina é muito nefrotóxica quando administrada por via sistêmica, sendo apenas utilizada topicamente (Capítulo 61). A bacitracina é pouco absorvida; a aplicação tópica resulta em atividade antibacteriana local, sem qualquer toxicidade sistêmica. A bacitracina, 500 unidades/g em pomada (frequentemente associada com polimixina ou neomicina), está indicada para a supressão da flora bacteriana mista em lesões superficiais da pele, em feridas ou nas mucosas. Podem-se utilizar soluções de bacitracina contendo 100 a 200 unidades/mL em soro fisiológico para irrigação de articulações, feridas ou cavidade pleural.

CICLOSSERINA

A ciclosserina é um antibiótico produzido por *Streptomyces orchidaceous*. É hidrossolúvel e muito instável em pH ácido. Inibe vários microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, porém é usada quase que exclusivamente na tuberculose causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos agentes de primeira linha. A ciclosserina é um análogo estrutural da D-alanina, que inibe a incorporação da D-alanina no pentapeptídeo peptidoglicano ao inibir a alanina racemase, que converte a L-alanina em D-alanina, e a D-alanil-D-alanina ligase (Figura 43-5). Após a ingestão de 0,25 g de ciclosserina, os níveis sanguíneos alcançam 20 a 30 mcg/mL — o suficiente para inibir muitas cepas de micobactérias e bactérias Gram-negativas. O fármaco distribui-se amplamente pelos tecidos. A maior parte é excretada na forma ativa na urina. A dose para o tratamento da tuberculose é de 0,5 a 1 g/dia, em duas ou três doses fracionadas.

A ciclosserina provoca grave toxicidade do sistema nervoso central relacionada com a dose, com cefaleias, tremores, psicose aguda e convulsões. Quando mantidas doses abaixo de 0,75 g/dia, esses efeitos geralmente podem ser evitados.

RESUMO Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos contra a parede e membrana celular

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
PENICILINAS				
• Penicilina G	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade bactericida contra bactérias sensíveis	Infecções estreptocócicas, infecções meningocócicas, neurossífilis	Administração IV • depuração renal rápida (meia-vida de 30 minutos, exigindo, portanto, doses frequentes (a cada 4 horas) • *Toxicidade:* Hipersensibilidade imediata, exantema, crises convulsivas

- *Penicilina V: Oral; os baixos níveis sistêmicos limitam o seu uso disseminado*
- *Penicilina benzatina, penicilina procaína: Formulações de ação longa por via intramuscular*
- *Nafcilina, oxacilina: Via intravenosa, estabilidade quanto à β-lactamase estafilocócica, depuração biliar*
- *Ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina: Maior atividade contra bactérias Gram-negativas; a adição de um inibidor da β-lactamase restaura a atividade contra muitas bactérias produtoras de β-lactamase*

(*continua*)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CEFALOSPORINAS				
• Cefazolina	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de sua ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções de pele e de tecidos moles, infecções do trato urinário, profilaxia cirúrgica	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1,5 hora) • doses a cada 8 horas • pouca penetração no sistema nervoso central (SNC) • *Toxicidade:* Exantema, febre medicamentosa
• *Cefalexina: Cefalosporina de primeira geração oral, usada no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles e infecções do trato urinário*				
• *Cefuroxima: Cefalosporina de segunda geração, oral e intravenosa, com melhor atividade contra pneumococo e* Haemophilus influenzae				
• *Cefotetana, cefoxitina: Fármacos de segunda geração administrados por via intravenosa; a sua atividade contra* Bacteroides fragilis *possibilita o seu uso em infecções abdominais/pélvicas*				
• *Ceftriaxona: Cefalosporina de terceira geração intravenosa, depuração mista com meia-vida longa (6 horas), boa penetração no SNC, com muitas aplicações, incluindo pneumonia, meningite, pielonefrite e gonorreia*				
• *Cefotaxima: Cefalosporina de terceira geração intravenosa, semelhante à ceftriaxona; todavia, a depuração é renal, com meia-vida de 1 hora*				
• *Ceftazidima: Cefalosporina de terceira geração intravenosa, com pouca atividade contra microrganismos Gram-positivos e boa atividade contra* Pseudomonas				
• *Cefepima: Fármaco de quarta geração por via intravenosa, com boa atividade e melhor estabilidade à β-lactamase cromossômica*				
• *Ceftarolina: Cefalosporina intravenosa ativa contra estafilococos resistentes à meticilina, com ampla atividade contra microrganismos Gram-negativos*				
CARBAPENÉNS				
• Imipeném-cilastatina	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções graves, como pneumonia e sepse	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1 hora), doses a cada 6 a 8 horas, adição de cilastatina para impedir a hidrólise pela desidropeptidase renal • *Toxicidade:* Crises convulsivas, particularmente na presença de insuficiência renal e com altas doses (> 2 g/dia)
• *Meropeném, doripeném: Administrados por via intravenosa, com atividade semelhante ao imipeném; estável à desidropeptidase renal, menor incidência de crises convulsivas*				
• *Ertapeném: Administrado por via intravenosa; a meia-vida mais longa possibilita a administração de uma única dose ao dia; carece de atividade contra* Pseudomonas *e* Enterobacter				
MONOBACTÂMICOS				
• Aztreonam	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções causadas por bactérias Gram-negativas em pacientes com hipersensibilidade imediata às penicilinas	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1,5 hora) • doses a cada 8 horas • *Toxicidade:* Nenhuma alergenicidade cruzada com as penicilinas
GLICOPEPTÍDEO				
• Vancomicina	Inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento	Atividade contra bactérias sensíveis, destruição mais lenta do que os antibióticos β-lactâmicos	Infecções causadas por bactérias Gram-positivas, incluindo sepse, endocardite e meningite • colite causada por *C. difficile* (formulação oral)	Administração oral, IV • depuração renal (meia-vida de 6 horas) • dose inicial de 30 mg/kg/dia, em duas ou três doses fracionadas, em pacientes com função renal normal • concentrações mínimas 10 a 15 mcg/mL suficientes para a maioria das infecções • *Toxicidade:* Síndrome do "homem vermelho" • nefrotoxicidade incomum
• *Teicoplanina: Administrada por via intravenosa, semelhante à vancomicina, exceto por sua meia-vida longa (45 a 75 horas) possibilitar a administração de uma única dose ao dia*				
• *Dalbavancina: Administrada por via intravenosa, com meia-vida muito longa (6 a 11 dias), permitindo a administração de uma dose uma vez por semana; mais ativa do que a vancomicina*				
• *Telavancina: Administrada por via intravenosa, o seu duplo mecanismo de ação resulta em melhor atividade contra bactérias com sensibilidade reduzida à vancomicina, dose única uma vez ao dia*				
LIPOPEPTÍDEO				
• Daptomicina	Liga-se à membrana celular, causando despolarização e rápida morte celular	Atividade contra bactérias sensíveis • ação bactericida mais rápida do que a da vancomicina	Infecções causadas por bactérias Gram-positivas, incluindo sepse e endocardite	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 8 horas) • dose uma vez ao dia • inativada pelo surfactante pulmonar, de modo que não pode ser usada no tratamento da pneumonia • *Toxicidade:* Miopatia • recomenda-se a monitoração semanal dos níveis de creatinofosfocinase

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



PENICILINAS

Amoxicilina
Oral: comprimidos mastigáveis de 125, 200, 250, 400 mg; comprimidos de 500, 875 mg; cápsulas de 250, 500 mg; pó para reconstituição para solução de 50, 125, 200, 250, 400 mg/mL

Amoxicilina/clavulanato de potássio[1]
Oral: comprimidos de 250, 500, 875 mg; comprimidos mastigáveis de 125, 200, 250, 400 mg; comprimido de liberação prolongada de 1.000 mg; pó para reconstituição para suspensão de 125, 200, 250 mg/mL

Ampicilina
Oral: cápsulas de 250, 500 mg; pó para reconstituição para suspensão de 125, 250 mg/mL
Parenteral: pó para reconstituição para injeção de (125, 250, 500 mg/mL, 1, 2 g por frasco

Ampicilina/sulbactam sódico[2]
Parenteral: 1,2 g de pó de ampicilina para reconstituição para injeção IV ou IM

Carbecilina
Oral: comprimidos de 382 mg

Dicloxacilina
Oral: cápsulas de 250, 500 mg

Nafcilina
Parenteral: 1,2 g por unidade *piggyback* IV

Oxacilina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,5, 1,2, 10g, por frasco)

Penicilina G
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (1, 2, 3, 5, 10, 20 milhões de unidades)

Penicilina G benzatina
Parenteral: 0,6; 1,2; 2,4 milhões de unidades por dose

Penicilina G procaína
Parenteral: 0,6; 1,2 milhões de unidades/mL para injeção IM apenas

Penicilina V
Oral: comprimidos de 250, 500 mg; pó para reconstituição para solução de 125, 250 mg/5 mL

Piperacilina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (2, 3,4 g por frasco)

Piperacilina e tazobactam sódico[3]
Parenteral: pó de 2, 3, 4 g reconstituição para injeção IV

Ticarcilina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (1; 3,6 g por frasco)

Ticarcilina/clavulato de potássio[4]
Parenteral: 3 g em pó para reconstituição para injeção

CEFALOSPORINAS E OUTROS FÁRMACOS β-LACTÂMICOS

Cefalosporinas de espectro estreito (de Primeira Geração)

Cefadroxila
Oral: cápsulas de 500 mg; comprimidos de 1 g; suspensão de 125, 250, 500 mg/5 mL

Cefazolina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,25; 0,5; 1 g por frasco ou unidade *piggyback* IV)

Cefalexina
Oral: cápsulas e comprimidos de 250, 500 mg; comprimidos de 1g; suspensão de 125, 250 mg/5 mL

Cefalosporinas de espectro intermediário (de Segunda Geração)

Cefaclor
Oral: cápsulas de 250, 500 mg; comprimidos de liberação prolongada de 375, 500 mg; pó para reconstituição para suspensão de 125, 187, 250, 375 mg/5 mL

Cefmetazol
Parenteral: pó de 1, 2 g para injeção IV

Cefotetana
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (1, 2, 10 g por frasco)

Cefoxitina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (1, 2, 10 g por frasco)

Cefprozila
Oral: comprimidos de 250, 500 mg; pó para reconstituição para suspensão de 125, 250 mg/5 mL

Cefuroxima
Oral: comprimidos de 125, 250, 500 mg; suspensão de 125, 250 mg/5 mL
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,75; 1,5; 7,5 g por frasco ou bolsa de infusão)

Loracarbefe
Oral: cápsulas de 200, 400 mg; pó para suspensão de 100, 200 mg/5 mL

Cefalosporinas de amplo espectro (Terceira e Quarta Gerações)

Cefdinir
Oral: cápsulas de 300 mg; suspensão de 125 mg/5 mL

Cefditoreno
Oral: comprimidos de 200 mg

Cefepima
Parenteral: pó para injeção de 0,5; 1, 2 g

Cefixima
Oral: comprimidos de 200, 400 mg; pó para suspensão oral de 100 mg/5 mL

Cefotaxima
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0, 1, 2 g por frasco)

Cefpodoxima proxetila
Oral: comprimidos de 100, 200 mg; grânulos de 50, 100 mg para suspensão em 5 mL

Ceftarolina fosamila
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,6 g por frasco)

Ceftazidima
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,5; 1, 2 g por frasco)

Ceftibuteno
Oral: cápsulas de 400 mg; pó para suspensão oral de 90, 180 mg/5 mL

Ceftizoxima
Parenteral: pó para reconstituição para injeção e solução para injeção (0,5; 1; 2 g por frasco)

Ceftriaxona
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,25; 0,5; 1; 2; 10 g por frasco)

Carbapenéns e Monobactâmicos

Aztreonam
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,5; 1, 2 g)

Doripeném
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (500 mg por frasco)

Ertapeném
Parenteral: 1 g de pó para reconstituição para injeção IV (diluente a 0,9%) ou IM (diluente de lidocaína a 1%)

Imipeném/cilastatina
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (250, 500, 750 mg de imipeném por frasco)

Meropeném
Parenteral: pó para reconstituição para injeção (0,5, 1 g por frasco)

OUTROS FÁRMACOS DISCUTIDOS NESTE CAPÍTULO

Ciclosserina
Oral: cápsulas de 250 mg

Daptomicina
Parenteral: 0,25 ou 0,5 g de pó liofilizado para reconstituição para injeção IV

Fosfomicina
Oral: envelope de 3 g

Telavancina
Parenteral: pó de 0,25 e 0,75 g para reconstituição para injeção IV

Vancomicina
Oral: púlvulas de 125, 250 mg; pó para reconstituição para suspensão de 250 mg/5 mL, 500 mg/6 mL
Parenteral: 0,5; 1; 5; 10 g de pó para reconstituição para injeção IV

[1] O conteúdo de clavulanato varia de acordo com a formulação; ver a bula.
[2] O conteúdo de sulbactam é metade do conteúdo de ampicilina.
[3] O conteúdo de tazobactam é de 12,5% do conteúdo de piperacilina.
[4] O conteúdo de clavulanato é de 0,1 g.

REFERÊNCIAS

Biek D et al.: Ceftaroline fosamil: A novel broad-spectrum cephalosporin with expanded Gram-positive activity. J Antimicrob Chemother 2010; 65(Suppl 4):iv9.

Billeter M et al.: Dalbavancin: A novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. Clin Infect Dis 2008;46:577.

Bush K et al.: Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: The first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:419.

Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004;38:994.

Centers for Disease Control and Prevention: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—Pennsylvania, 2002. JAMA 2002;288:2116.

Chow JW et al.: *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585.

Fowler VG et al.: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355:653.

Hiramatsu K et al.: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135.

Hiramatsu K: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2001;1:147.

Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new beta-lactamases. N Engl J Med 2005; 352:380.

Keating GM, Perry CM: Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2005;65:2151.

Leonard SN, Rybak MJ: Telavancin: An antimicrobial with a multifunctional mechanism of action for the treatment of serious gram-positive infections. Pharmacotherapy 2008;28:458.

Mandell L: Doripenem: A new carbapenem in the treatment of nosocomial infections. Clin Infect Dis 2009;49(Suppl 1):S1.

Noskin GA et al.: National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: Impact on economic burden and mortality over a 6-year period. Clin Infect Dis 2007;45:1132.

Park MA, Li JT: Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc 2005;80:405.

Rybak M et al.: Therapeutic monitoring of vancomycin in adults patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82.

Sanders EW Jr, Tenny JH, Kessler RE: Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. Clin Infect Dis 1996;23:454.

Wexler HM: In vitro activity of ertapenem: Review of recent studies. J Antimicrob Chemother 2004;53(Suppl 2):ii11.

Zar FA et al.: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2007;45:302.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Deve-se prescrever uma cefalosporina de terceira geração por via intravenosa (ceftriaxona ou cefotaxima) com penetração adequada nas meninges inflamadas, ativa contra as bactérias comuns que provocam pneumonia e meningite adquirida na comunidade (pneumococo, meningococo, *Haemophilus*). Deve-se administrar também vancomicina até a obtenção dos resultados de cultura e do antibiograma no caso de um paciente infectado por um pneumococo resistente. Embora o paciente tenha uma história pregressa de exantema como reação à amoxicilina, o quadro clínico não é compatível com reação anafilática. As aminopenicilinas com frequência estão associadas a exantemas que não são de natureza alérgica. Nesse caso, é improvável a ocorrência de reatividade cruzada com uma cefalosporina.

CAPÍTULO

44

Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas

Daniel H. Deck, Pharm.D.
e Lisa G. Winston, M.D.

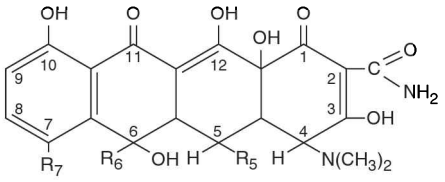
ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 19 anos de idade sem história patológica pregressa significativa se apresenta no ambulatório de sua universidade com queixa de secreção vaginal com odor fétido há 2 semanas. Ela nega qualquer febre ou dor abdominal, porém relata sangramento vaginal depois de relação sexual. Quando perguntada sobre sua atividade sexual, ela relata ter tido relação sexual vaginal, por vezes sem proteção, com dois homens nos últimos 6 meses. É feito um exame pélvico, positivo para a secreção mucopurulenta a partir do canal endocervical. Não há presença de dor perante a movimentação do colo uterino. Uma amostra de urina de jato inicial é obtida para ser testada quanto a clamídias e gonococos. Também foi solicitado um teste de gravidez, pois a paciente relata que "faltou sua última menstruação". Com a pendência dos resultados, toma-se a decisão de tratá-la empiricamente para a cervicite por gonococo e clamídia. Quais são as duas opções de tratamento potenciais para sua possível infecção por clamídia? Como sua gravidez potencial afeta a decisão de tratamento?

Os medicamentos descritos neste capítulo inibem a síntese proteica bacteriana ao se ligarem e interferirem nos ribossomas. A maioria é bacteriostática, porém alguns são bactericidas contra determinados organismos. Em virtude do uso excessivo, é comum a resistência à tetraciclina e a macrolídeos. Exceto pela tigeciclina e pelas estreptograminas, tais antibióticos são, geralmente, administrados por via oral.

■ TETRACICLINAS

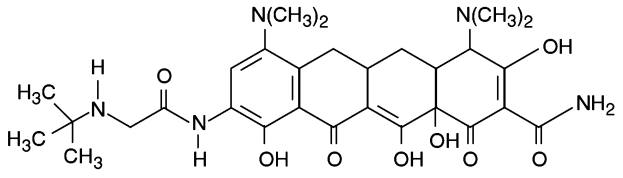
Todas as tetraciclinas possuem a estrutura básica mostrada a seguir:



	R_7	R_6	R_5	Depuração renal (mL/min)
Clortetraciclina	—Cl	$—CH_3$	—H	35
Oxitetraciclina	—H	$—CH_3$	—OH	90
Tetraciclina	—H	—CH3	—H	65
Demeclociclina	—Cl	—H	—H	35
Metaciclina	—H	$=CH_2$*	—OH	31
Doxiciclina	—H	$—CH_3$*	—OH	16
Minociclina	$—N(CH_3)_2$	—H	—H	10

* Não há –OH na posição 6 na metaciclina e na doxiciclina.

As tetraciclinas livres são substâncias de baixa solubilidade anfotéricas e cristalinas. Estão disponíveis como cloridratos, os quais são mais solúveis. Estas soluções são ácidas e, com exceção da clortetraciclina, bastante estáveis. As tetraciclinas quelam íons metálicos bivalentes, o que pode interferir na sua absorção e atividade. Um análogo da tetraciclina recentemente aprovado, a tigeciclina, é uma glicilciclina e um derivado semissintético da minociclina.



Tigeciclina

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de largo espectro que inibem a síntese proteica. As tetraciclinas penetram nos microrganismos em parte por difusão passiva e, em parte, por um processo de transporte ativo dependente de energia. Os organismos suscetíveis concentram o medicamento no nível intracelular. Uma vez dentro da célula, as tetraciclinas se ligam de maneira reversível à subunidade 30S do ribossoma bacteriano, bloqueando a ligação do aminoacil-RNAt ao sítio aceptor no complexo RNAm-ribossoma (Figura 44-1). Isso impede a adição de aminoácidos ao peptídeo em crescimento.

As tetraciclinas são ativas contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive determinados anaeróbios, riquétsias, clamídias e micoplasmas. As atividades antibacterianas da maioria das tetraciclinas são similares, exceto pelo fato de que as cepas resistentes à tetraciclina podem ser sensíveis à doxiciclina, à minociclina e à tigeciclina, as quais são substratos ruins para a bomba de efluxo que realiza a mediação da resistência. As diferenças na eficácia clínica para organismos sensíveis são menores e atribuíveis, em grande parte, a aspectos da absorção, distribuição e excreção de cada fármaco.

Resistência

Três mecanismos de resistência à análogos da tetraciclina foram descritos: (1) influxo comprometido ou efluxo aumentado por meio de uma bomba proteica transportadora ativa; (2) proteção do ribossoma devido à produção de proteínas que interferem na ligação da tetraciclina ao ribossoma; (3) inativação enzimática. Os mais importantes são a produção de uma bomba de efluxo e a proteção do ribossoma. As espécies Gram-negativas que expressam a bomba de efluxo Ter(AE) são resistentes às antigas tetraciclinas, doxiciclina e minociclina. No entanto, são sensíveis à tigeciclina, a qual não é um substrato para tais bombas. De modo semelhante, a bomba de efluxo Ter(K) dos estafilococos confere resistência à tetraciclina, mas não à doxiciclina, à minociclina ou à tigeciclina, as quais não constituem substrato para a bomba. A proteína de proteção ribossomal Ter(M) expressa por Gram-positivos produz resistência à tetraciclina, à doxiciclina e à minociclina, mas não à tigeciclina, a qual, por causa de seu volumoso constituinte *s*-butilglicilamido, possui um efeito de bloqueio estérico sobre a Ter(M) que se liga ao ribossoma. A tigeciclina é um substrato das bombas de efluxo de múltiplos fármacos codificados por cromossoma da espécies *Proteus* e da *Pseudomonas aeruginosa,* contribuindo para a resistência intrínseca destes a todas as tetraciclinas, inclusive a tigeciclina.

Farmacocinética

As tetraciclinas diferem em sua absorção depois da administração oral e em sua eliminação. A absorção depois da administração oral é de aproximadamente 30% para a clortetraciclina; de 60 a 70% para a tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina e metaciclina; de 95 a 100% para a doxiciclina e minociclina. A tigeciclina é mal absorvida por via oral e deve ser administrada por via intravenosa. Uma parte da dose da tetraciclina administrada por via oral permanece na luz do intestino, altera a flora intestinal e é excretada nas fezes. A absorção acontece principalmente na parte superior do intestino delgado e é prejudicada pelo alimento (exceto no caso da doxiciclina e minociclina), por cátions bivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}) ou por Al^{3+}, por derivados do leite e antiácidos, os quais contêm cátions multivalentes, e pelo pH alcalino. As soluções de tetraciclina especialmente tamponadas são formuladas para administração intravenosa.

As tetraciclinas ligam-se em 40 a 80% com as proteínas séricas. As dosagens orais de 500 mg de cloridrato de tetraciclina ou de oxitetraciclina a cada 6 horas produzem níveis sanguíneos máximos de 4 a 6 mcg/mL. As tetraciclinas administradas por via intravenosa fornecem níveis um pouco mais elevados, mas apenas de maneira temporária. Os níveis máximos de 2 a 4 mcg/mL são alcançados com uma dose de 200 mg de doxiciclina ou minociclina. As concentrações séricas máximas de tigeciclina em estado de equilíbrio são de 0,6 mcg/mL na dosagem padronizada. As tetraciclinas distribuem-se amplamente pelos tecidos e líquidos orgânicos, exceto pelo líquido cerebrospinal, no qual as concentrações são de 10 a 25% daquelas existentes no soro. A minociclina atinge concentrações muito altas nas lágrimas e na saliva, o que a torna útil na erradicação do estado de portador meningocócico. As tetraciclinas atravessam a placenta para alcançar o feto e também são excretadas no leite. Em consequência da quelação com o cálcio, as tetraciclinas se ligam — e lesionam — dentes e ossos em crescimento. A carbamazepina, fenitoína, barbitúricos e a ingestão crônica de álcool podem encurtar a meia-vida da doxiciclina em 50% pela indução das enzimas hepáticas que metabolizam o fármaco.

As tetraciclinas são excretadas principalmente na bile e na urina. As concentrações na bile superam em dez vezes às do soro. Parte do fármaco excretado na bile é reabsorvido a partir do intestino (circulação entero-hepática) e pode contribuir para a manutenção dos níveis séricos. De 10 a 50% de diversas tetraciclinas são excretados na urina, sobretudo por filtração glomerular. De 10 a 40% do fármaco são excretados nas fezes. A doxiciclina e a tigeciclina, em contraste com outras tetraciclinas, são eliminadas por mecanismos não renais, não se acumulam de forma significativa e não precisam de ajuste de dose na insuficiência renal.

As tetraciclinas são classificadas como de ação curta (clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina), intermediária (demeclociclina e metaciclina) ou longa (doxiciclina e minociclina) com base nas meias-vidas séricas de 6 a 8, 12 e 16 a 18 horas, respectivamente. A tigeciclina possui uma meia-vida de

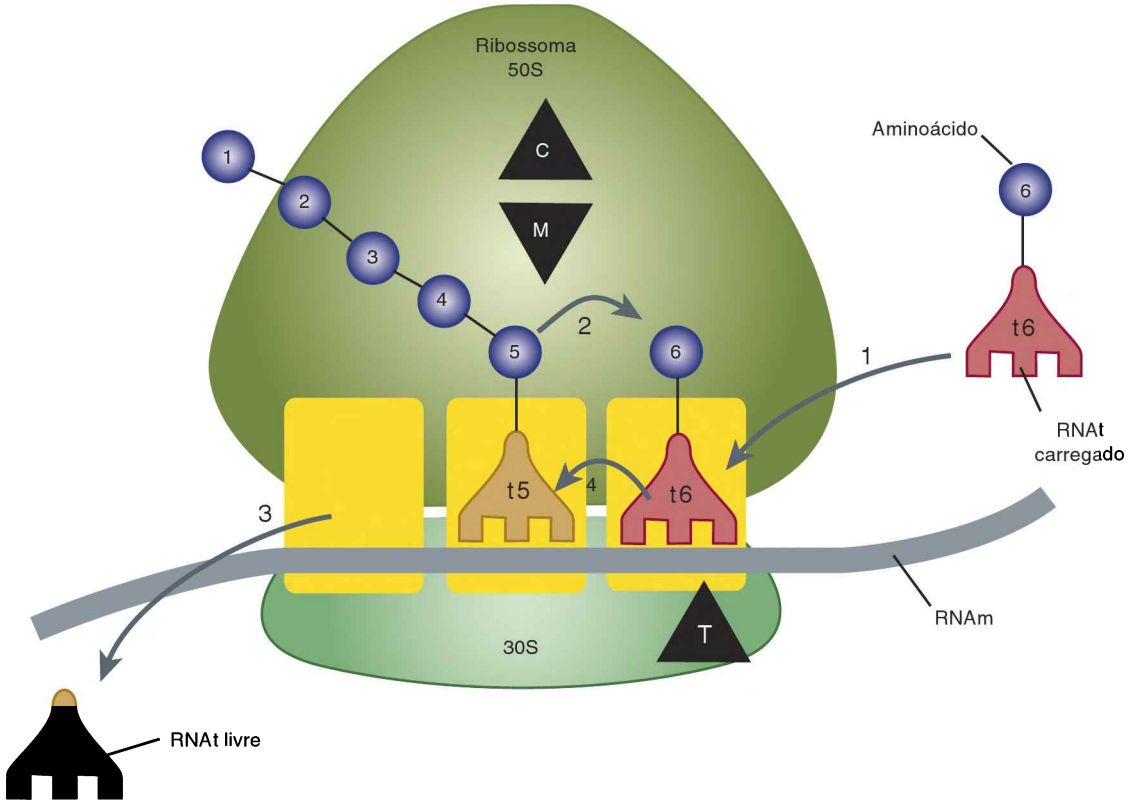


FIGURA 44-1 Etapas da síntese proteica bacteriana e alvos de diversos antibióticos. Os aminoácidos são mostrados como círculos numerados. O complexo 70S RNAm ribossomal é mostrado com suas subunidades 50S e 30S. Na etapa 1, a unidade do RNAt carregada que transporta o aminoácido 6 liga-se ao sítio aceptor no ribossoma 70S. O RNAt peptidil no sítio doador, com os aminoácidos 1 a 5, liga então à cadeia de aminoácido em crescimento ao aminoácido 6 (formação de ligação peptídica, etapa 2). O RNAt livre, deixado no sítio doador, é liberado (etapa 3), e a nova cadeia de 6 aminoácidos com seu RNAt desloca-se até o sítio peptidil (translocação, etapa 4). Os sítios de ligação de antibióticos são mostrados esquematicamente como triângulos. O cloranfenicol (C) e os macrolídeos (M) ligam-se à subunidade 50S e bloqueiam a formação da ligação peptídica (etapa 2). As tetraciclinas (T) ligam-se à subunidade 30 S e impedem a ligação da próxima unidade RNAt carregada (etapa 1).

36 horas. A absorção quase completa e a excreção lenta da doxiciclina e da minociclina permitem dose única diária em determinadas indicações, mas, por convenção, os dois fármacos são geralmente administrados duas vezes ao dia.

Usos clínicos

Uma tetraciclina é o fármaco de escolha no tratamento de infecções provocadas por riquétsias. As tetraciclinas também são excelentes para o tratamento do *Mycoplasma pneumoniae*, de clamídias e de alguns espiroquetas. São empregadas em combinação com outros fármacos no tratamento da doença da úlcera gástrica e duodenal por *Helicobacter pylori*. Podem ser utilizadas em diversas infecções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive infecções por *Vibrio*, desde que o organismo não seja resistente. No cólera, as tetraciclinas param rapidamente a disseminação dos vibriões, mas a resistência ao medicamento surgiu durante epidemias. As tetraciclinas permanecem efetivas na maioria das infecções por clamídia, inclusive as sexualmente transmitidas. As tetraciclinas deixaram de ser recomendadas para o tratamento da doença gonocócica por causa da resistência. Uma tetraciclina — em combinação com outro antibiótico — está indicada no tratamento da peste, tularemia e brucelose. As tetraciclinas são por vezes utilizadas no tratamento ou na profilaxia de infecções por protozoários, por exemplo, aquelas decorrentes do *Plasmodium falciparum* (ver o Capítulo 52). Os outros usos incluem o tratamento de acne, exacerbações de bronquite, pneumonia adquirida na comunidade, doença de Lyme, febre recidivante, leptospirose e algumas infecções por micobactérias não tuberculosas (p. ex., *Mycobacterium marinum*). As tetraciclinas eram usadas no tratamento de diversas infecções comuns, inclusive a gastrenterite bacteriana e as infecções do trato urinário. Contudo, muitas cepas de bactérias causadoras de infecções tornaram-se resistentes, e outros agentes superaram em muito as tetraciclinas.

A **minociclina**, 200 mg diárias por via oral durante 5 dias, pode erradicar o estado de portador meningocócico, mas, em virtude dos efeitos colaterais e da resistência de muitas cepas meningocócicas, dá-se preferência à rifampicina. A **demeclociclina** inibe a ação do hormônio antidiurético no túbulo renal e tem sido utilizada no tratamento da secreção inadequada de hormônio antidiurético ou peptídeos similares por determinados tumores (ver o Capítulo 15).

A **tigeciclina**, a primeira glicilciclina utilizada na prática clínica, possui várias características próprias que exigem sua consideração distinta das antigas tetraciclinas. Muitas cepas resistentes à tetraciclina são sensíveis à tigeciclina porque os determinantes comuns da resistência não têm atividade contra ela. Seu espectro é muito amplo. São sensíveis à tigeciclina, sem exceção, os estafilococos coagulase-negativos e o *Staphylococcus aureus*, inclusive cepas resistentes à meticilina, intermediárias à vancomicina e resistentes a esta; estreptococos, sensíveis e resistentes à penicilina; enterococos, inclusive as cepas resistentes à vancomicina; bastonetes Gram-positivos; enterobactérias; cepas de *Acinetobacter* sp. resistentes a múltiplos fármacos; anaeróbios, Gram-positivos e Gram-negativos; riquétsias, *Chlamydia* sp. e *Legionella pneumophila*, e micobactérias de crescimento rápido. Contudo, os organismos pertencentes às espécies *Proteus* e *P. aeruginosa* apresentam resistência intrínseca.

A tigeciclina, formulada apenas para administração intravenosa, é dada como uma dose de ataque de 100 mg, seguida por doses de 50 mg a cada 12 horas. Da mesma maneira que com todas as tetraciclinas, a penetração tecidual e intracelular é excelente; por conseguinte, o volume de distribuição é bastante grande, e as concentrações séricas máximas são baixas. A eliminação ocorre sobretudo por via biliar, e não há necessidade de qualquer ajuste da dose para os pacientes com insuficiência renal. Além dos efeitos da classe das tetraciclinas, o principal efeito colateral da tigeciclina são as náuseas, as quais acontecem em até um terço dos pacientes, e o vômito ocasional. Nem as náuseas nem os vômitos exigem a interrupção do fármaco.

A tigeciclina está aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da infecção de pele e das estruturas cutâneas, infecções intra-abdominais e pneumonia adquirida na comunidade. Como as concentrações de fármacos ativos na urina são relativamente baixas, a tigeciclina pode não ser efetiva para as infecções do trato urinário e não possui indicação para tal finalidade. Como é ativa contra uma ampla variedade de patógenos hospitalares resistentes a múltiplos fármacos (p. ex., *S. aureus* resistentes à meticilina, Gram-negativos produtores de β-lactamase de espectro estendido e *Acinetobacter* sp.), a tigeciclina é uma adição valiosa para o grupo de fármacos antimicrobianos. No entanto, sua eficácia clínica nas infecções por organismos resistentes a múltiplos fármacos, em comparação com outros agentes, é desconhecida em grande parte.

A. Dosagem oral

A dosagem oral das tetraciclinas rapidamente excretadas, equivalente ao cloridrato de tetraciclina, é de 0,25 a 0,5 g, quatro vezes ao dia, para adultos e de 20 a 40 mg/kg/dia para crianças (a partir de 8 anos). Nas infecções sistêmicas graves, indica-se a dosagem mais elevada, pelo menos durante os primeiros dias. A dose diária é de 600 mg de demeclociclina ou metaciclina, 100 mg 1 a 2 vezes ao dia de doxiciclina e 100 mg 2 vezes ao dia de minociclina. A doxiciclina é a tetraciclina oral de escolha porque pode ser administrada 2 vezes ao dia, e sua absorção não é afetada de forma significativa pelo alimento. Todas as tetraciclinas são queladas por metais, e nenhuma deve ser administrada por via oral com leite, antiácidos ou sulfato ferroso. Para evitar a deposição nos dentes ou ossos em crescimento, as tetraciclinas devem ser evitadas nas mulheres grávidas e em crianças com menos de 8 anos.

B. Dosagem parenteral

Diversas tetraciclinas estão disponíveis na forma de injeção intravenosa em doses de 0,1 a 0,5 g a cada 6 a 12 horas (semelhante às doses orais), porém a doxiciclina é o agente comumente preferido, em uma dosagem de 100 mg a cada 12 a 24 horas. A injeção intramuscular não é recomendada por causa da dor e da inflamação no local da aplicação.

Reações adversas

As reações de hipersensibilidade (febre medicamentosa, erupções cutâneas) às tetraciclinas são incomuns. Muitos efeitos colaterais se devem à toxicidade direta do fármaco ou à alteração da flora microbiana.

A. Efeitos colaterais gastrintestinais

Náuseas, vômitos e diarreia são os motivos mais comuns de interrupção do tratamento à base de tetraciclina. Esses efeitos são atribuíveis à irritação local direta do trato intestinal. Náuseas, anorexia e diarreia geralmente podem ser controlados pela administração do fármaco com alimento ou carboximetilcelulose, pela redução da dosagem ou pela suspensão do fármaco.

As tetraciclinas alteram a flora gastrintestinal normal, com supressão dos organismos coliformes sensíveis e crescimento excessivo de pseudomonas, proteus, estafilococos, coliformes resistentes, clostrídeos e cândida. Isso pode resultar em distúrbios funcionais intestinais, prurido anal, candidíase vaginal ou oral, ou colite associada ao *Closyridium difficile*.

B. Estruturas ósseas e dentes

As tetraciclinas ligam-se de imediato ao cálcio depositado no osso ou no dente recentemente formado em crianças pequenas. Quando administrada durante a gravidez, a tetraciclina pode se depositar nos dentes fetais, causando fluorescência, coloração e displasia do esmalte; também pode se depositar no osso, no qual provoca deformidade ou inibição do crescimento. Por causa desses efeitos, as tetraciclinas geralmente são evitadas na gravidez. Quando o fármaco é fornecido por longos períodos a crianças com menos de 8 anos, alterações similares podem sobrevir.

C. Outras toxicidades

As tetraciclinas podem comprometer a função hepática, principalmente durante a gravidez, em pacientes com insuficiência hepática preexistente e quando doses altas são fornecidas por via intravenosa. A necrose hepática foi relatada com doses diárias de 4 g ou mais por via intravenosa.

A acidose tubular renal e outras lesões renais que resultam em retenção de nitrogênio foram atribuídas à administração de preparações de tetraciclina fora da validade. As tetraciclinas administradas com diuréticos podem produzir retenção de nitrogênio. As tetraciclinas diferentes da doxiciclina podem se acumular até níveis tóxicos em pacientes com função renal comprometida.

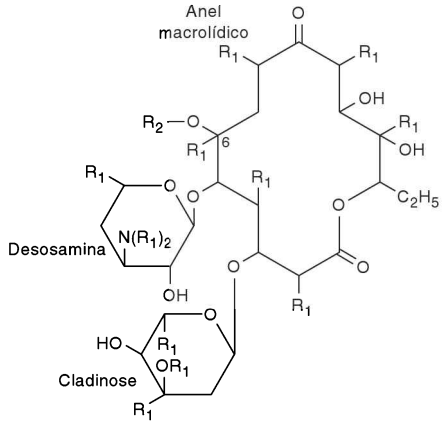
A injeção intravenosa pode levar à trombose venosa. A injeção intramuscular produz irritação local dolorosa e deve ser evitada.

A tetraciclina administrada por via sistêmica, em especial a demeclociclina, pode induzir sensibilidade à luz solar ou ultravioleta, em particular nas pessoas de pele clara.

Tontura, vertigem, náuseas e vômitos foram observados principalmente com a doxiciclina em doses superiores a 100 mg. Com dosagens de 200 a 400 mg/dia de minociclina, 35 a 70% dos pacientes apresentaram tais reações.

■ MACROLÍDEOS

Os macrolídeos constituem um grupo de compostos intimamente correlacionados caracterizados por um anel de lactona macrocíclico (com 14 ou 16 átomos), ao qual se ligam desoxiaçúcares. O fármaco protótipo, a eritromicina, que consiste em duas moléculas de açúcar presas a um anel de lactona com 14 átomos, foi obtido em 1952 a partir do *Streptomyces eritreus*. A claritromicina e a azitromicina são derivados semissintéticos da eritromicina.



Eritromicina (R_1 = CH_3, R_2 = H)
Claritromicina (R_1, R_2 = CH_3)

ERITROMICINA

Bioquímica

A estrutura geral da eritromicina é mostrada com o anel macrolídeo e com os açúcares desosamina e cladinose. É pouco solúvel em água (0,1%), porém se dissolve de imediato em solventes orgânicos. As soluções são bastante estáveis a 4°C, porém perdem rapidamente a atividade a 20°C e em pH ácido. As eritromicinas geralmente são dispensadas como ésteres e sais diversos.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

A ação antibacteriana da eritromicina e de outros macrolídeos pode ser inibitória ou bactericida, principalmente em concentrações mais elevadas, para os organismos sensíveis. A atividade é aumentada em pH alcalino. A inibição da síntese proteica acontece por meio da ligação ao RNA ribossomal 50S. O sítio de ligação é próximo ao centro da peptidiltransferase, sendo o alongamento da cadeia peptídica (i.e., transpeptidação) impedido pelo bloqueio do túnel de saída do polipeptídeo. Em consequência, o peptidil-RNAt é dissociado do ribossoma. A eritromicina também inibe a formação da subunidade ribossomal 50S (Figura 44-1).

A eritromicina é ativa contra as cepas suscetíveis de organismos Gram-positivos, principalmente pneumococos, estreptococos, estafilococos e corinebactérias. Também são sensíveis *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, *Listeria monocytogenes* e determinadas micobactérias (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofularum*). Organismos Gram-negativos, como *Neisseria* sp., *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, e algumas espécies de *Rickettsia*, *Treponema pallidum* e *Campylobacter* são sensíveis. O *Haemophilus influenzae* é um pouco menos sensível.

Em geral, a resistência à eritromicina é codificada por plasmídeo. Foram identificados três mecanismos: (1) permeabilidade reduzida da membrana celular ou efluxo ativo; (2) produção (por enterobactérias) de esterases que hidrolisam macrolídeos; (3) modificação do sítio de ligação ribossomal (a chamada proteção ribossomal) por mutação cromossomial ou por metilase constitucional ou indutível por macrolídeo. O efluxo e a produção de metilase são os dois mecanismos de resistência mais importantes nos organismos Gram-positivos. A resistência cruzada mostra-se completa entre a eritromicina e os outros macrolídeos. A produção própria de metilase também confere resistência a compostos estruturalmente desconexos, mas similares do ponto de vista mecânico, como a clindamicina e a estreptogramina B (a chamada resistência a macrolídeo-lincosamida-estreptogramina ou do tipo MLS-B), que compartilham o mesmo sítio de ligação ribossomal. Como os não macrolídeos são indutores fracos da metilase, as cepas que expressam uma metilase indutível parecem suscetíveis *in vitro*. No entanto, os mutantes constitucionais resistentes podem ser selecionados e surgir durante a terapia com clindamicina.

Farmacocinética

A eritromicina base é destruída pelo ácido gástrico e deve ser administrada com revestimento entérico. O alimento interfere na absorção. Os estearatos e ésteres exibem resistência razoável ao ácido e são um pouco mais bem absorvidos. O sal lauriel do éster propionílico da eritromicina (estolato de eritromicina) é a preparação oral mais bem absorvida. A dose oral de 2 g/dia resulta em concentrações séricas de eritromicina base e éster de aproximadamente 2 mcg/mL. No entanto, apenas a base é ativa do ponto de vista microbiológico, e sua concentração tende a ser similar, independente da formulação. A dose intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produz concentrações séricas de 10 mcg/mL em 1 hora após a administração. A meia-vida sérica é de cerca de 1,5 hora, normalmente, e de 5 horas em pacientes com anúria. Não há necessidade de ajuste na insuficiência renal. A eritromicina não é removida por diálise. Grandes quantidades de uma dose administrada são excretadas na bile e perdidas nas fezes, excretando-se apenas 5% na urina. O fármaco absorvido distribui-se amplamente, exceto para o cérebro e líquido cerebrospinal. A eritromicina é capturada por leucócitos polimorfonucleares e macrófagos. Atravessa a placenta e alcança o feto.

Usos clínicos

A eritromicina é o fármaco de escolha nas infecções por *Corynebacterium* (difteria, sepse por *Corynebacterium*, eritrasma),

em infecções respiratórias, neonatais, oculares ou genitais por clamídia e no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, porque seu espectro de atividade inclui pneumococo, *M. pneumoniae* e *L. pneumophila*. A eritromicina também é útil como substituta da penicilina nos indivíduos alérgicos a esta com infecções provocadas por estafilococos (supondo-se que o isolado é sensível), estreptococos ou pneumococos. O surgimento de resistência à eritromicina em cepas de estreptococos do grupo A e pneumococos (pneumococos não sensíveis à penicilina, em particular) tornou os macrolídeos menos atraentes como agentes de primeira linha para o tratamento de faringite, infecções da pele e tecidos moles, e pneumonia. A eritromicina tem sido recomendada como profilaxia contra a endocardite durante procedimentos dentários em indivíduos com cardiopatia valvular, embora a clindamicina, mais bem tolerada, a tenha substituído em grande parte. Embora seja o sal mais bem absorvido, o estolato de eritromicina impõe o maior risco de reações adversas. Por conseguinte, o sal estearato ou succinato talvez tenha preferência.

A dose oral de eritromicina base, estearato ou estolato é de 0,25 a 0,5 g a cada 6 horas (para crianças, 40 mg/kg/dia). A dose de etilsuccinato de eritromicina é de 0,4 a 0,6 g a cada 6 horas. A eritromicina base oral (1 g) é por vezes combinada à neomicina ou à canamicina oral para a preparação pré-operatória do colo. A dose intravenosa de gluceptato ou lactobionato de eritromicina é de 0,5 a 1,0 g a cada 6 horas para adultos e de 20 a 40 mg/kg/dia para crianças. A dose mais elevada é recomendada quando se trata a pneumonia provocada por *L. pneumophila*.

Reações adversas

Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia são comuns. A intolerância gastrintestinal, que se deve à estimulação direta da motilidade intestinal, é o motivo mais comum para a interrupção da eritromicina e substituição por outro antibiótico.

As eritromicinas, principalmente o estolato, podem produzir hepatite colestática aguda (febre, icterícia, comprometimento da função hepática), provavelmente como reação de hipersensibilidade. Muitos pacientes se recuperam, mas a hepatite reincide quando o fármaco é novamente administrado. As outras reações alérgicas incluem febre, eosinofilia e exantemas.

Os metabólitos da eritromicina inibem as enzimas citocromo P450 e, assim, aumentam as concentrações séricas de inúmeros fármacos, inclusive teofilina, varfarina, ciclosporina e metilprednisolona. A eritromicina aumenta as concentrações séricas da digoxina oral ao aumentar sua biodisponibilidade.

CLARITROMICINA

A claritromicina deriva da eritromicina por adição de um grupamento metil; melhorou a estabilidade ácida e a absorção oral em comparação com esta. Seu mecanismo de ação é idêntico ao da eritromicina. A claritromicina e a eritromicina assemelham-se em relação à atividade antibacteriana, exceto pelo fato de que a claritromicina é mais ativa contra *Mycobacterium avium* complexo (ver Capítulo 47). A claritromicina também possui atividade contra *Mycobacterium leprae, Toxoplasma gondii* e *H. influenzae*. Os estreptocos e estafilocos resistentes à eritromicina também são resistentes à claritromicina.

Uma dose de 500 mg de claritromicina produz concentrações séricas de 2 a 3 mcg/mL. A meia-vida mais longa da claritromicina (6 horas) em comparação com a eritromicina permite a dosagem 2 vezes ao dia. A dosagem recomendada é de 250 a 500 mg, duas vezes ao dia, ou de 1.000 mg da formulação de liberação estendida 1 vez ao dia. A claritromicina penetra bem na maioria dos tecidos, com concentrações iguais ou superiores às séricas.

A claritromicina é metabolizada no fígado. O principal metabólito é a 14-hidroxiclaritromicina, que também apresenta atividade antibacteriana. Partes do fármaco ativo e este metabólito principal são eliminados na urina, recomendando-se a redução da dosagem (p. ex., uma dose de ataque de 500 mg, seguida por 250 mg, 1 ou 2 vezes ao dia) para pacientes com depurações de creatinina inferiores a 30 mL/min. A claritromicina possui interações medicamentosas similares às descritas quanto à eritromicina.

As vantagens da claritromicina na comparação com a eritromicina consistem na menor incidência de intolerância gastrintestinal e doses menos frequentes.

AZITROMICINA

A azitromicina, um composto macrolídeo com anel de lactona de 15 átomos, deriva da eritromicina por meio da adição de um nitrogênio metilado no anel de lactona. Seu espectro de atividade, mecanismo de ação e usos clínicos são similares aos da claritromicina. A azitromicina é ativa contra o *M. avium* complexo e contra o *T. gondii*. A azitromicina é um pouco menos ativa do que a eritromicina e a claritromicina contra estafilococos e estreptococos, mas um pouco mais ativa contra o *H. influenzae*. A azitromicina é bastante ativa contra espécies de *Chlamydia*.

A azitromicina difere da eritromicina e da claritromicina principalmente nas propriedades farmacocinéticas. Uma dose de 500 mg de azitromicina produz concentrações séricas relativamente baixas de cerca de 0,4 mcg/mL. No entanto, a azitromicina penetra muito bem na maioria dos tecidos (exceto no líquido cerebrospinal) e nas células fagocíticas, e as concentrações no tecido excedem as no soro em 10 a 100 vezes. O fármaco é lentamente liberado dos tecidos (meia-vida tecidual de 2 a 4 dias) para produzir uma meia-vida de eliminação de cerca de 3 dias. Essas propriedades peculiares permitem a dosagem única diária e o encurtamento da duração do tratamento em muitos casos. Por exemplo, uma única dose de 1 g de azitromicina é tão efetiva quanto uma série de 7 dias de doxiciclina no tratamento da uretrite e cervicite por clamídia. A pneumonia adquirida na comunidade pode ser tratada com azitromicina administrada como uma dose de ataque de 500 mg, seguida por uma dose única diária de 250 mg pelos próximos 4 dias.

A azitromicina é rapidamente absorvida e bem tolerada por via oral. Deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. Antiácidos à base de alumínio e magnésio não alteram a biodisponibilidade, porém retardam a absorção e reduzem as concentrações séricas máximas. Como possui um anel de lactona de 15 componentes (não de 14), a azitromicina não inativa as enzimas citocromo P450 e, por conseguinte, está livre das interações medicamentosas que acontecem com a eritromicina e com a claritromicina.

CETOLÍDEOS

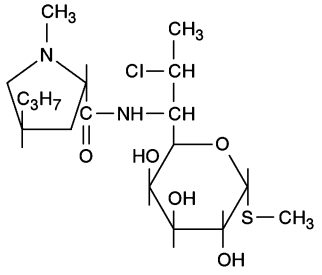
Cetolídeos são macrolídeos semissintéticos com anéis de 14 componentes, que diferem da eritromicina por meio da substituição de um grupamento 3-ceto por um açúcar 1-cladinose

neutro. A **telitromicina** está aprovada para uso clínico limitado. É ativa *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma* sp., *L. pneumophila, Chlamydia* sp. *H. pylori, Neisseria gonorrhoeaem B. fragilis, T. gondii* e determinadas micobactérias não tuberculosas. Muitas cepas resistentes a macrolídeos são suscetíveis aos cetolídeos, porque a modificação estrutural de tais compostos os torna substratos pobres para a resistência mediada por bomba de efluxo; ligam-se aos ribossomas de algumas espécies bacterianas com afinidade maior do que os macrolídeos.

A biodisponibilidade oral da telitromicina é de 57%; em geral, a penetração tecidual e intracelular é boa. A telitromicina é metabolizada no fígado e eliminada por uma combinação das vias de excreção biliar e urinária. Ela é administrada como uma dose única diária de 800 mg, o que resulta em concentrações séricas máximas de aproximadamente 2 mcg/mL. É um inibidor reversível de sistemas de enzimas CYP3A4 e pode prolongar um pouco o intervalo QT_c. Nos Estados Unidos, a telitromicina é indicada apenas para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade. Outras infecções do trato respiratório foram retiradas das indicações quando se reconheceu que o uso da telitromicina pode resultar em hepatite e insuficiência hepática.

■ CLINDAMICINA

A clindamicina é um derivado da **lincomicina** com substituição do cloro, um antibiótico que é produzido pelo *Streptomyves lincolnensis*.



Clindamicina

Mecanismo de ação e atividade antibacteriana

A clindamicina, como a eritromicina, inibe a síntese proteica ao interferir na formação de complexos de iniciação e nas reações de translocações amino-acil. O sítio de ligação da clindamicina na subunidade 50S do ribossoma bacteriano é idêntico ao da eritromicina. Estreptococos, estafilococos e pneumococos são inibidos pela clindamicina, 0,5 a 5 mcg/mL. Enterococos e organismos aeróbicos Gram-negativos são resistentes. *Bacteroides* sp. e outros anaeróbios, Gram-positivos e Gram-negativos, comumente são sensíveis. A resistência à clindamicina, que geralmente confere resistência cruzada com os macrolídeos, deve-se (1) à mutação do sítio do receptor ribossomal, (2) à modificação do receptor por uma metilase expressa em nível constitucional (ver seção sobre resistência à eritromicina) e (3) à inativação enzimática da clindamicina. Espécies Gram-negativas apresentam resistência intrínseca por causa da permeabilidade pobre da membrana externa.

Farmacocinética

As doses orais de clindamicina, 0,15 a 0,3 g a cada 8 horas (10 a 20 mg/kg/dia para crianças), proporcionam níveis séricos de 2 a 3 mcg/mL. Quando administrada por via intravenosa, 600 mg de clindamicina a cada 8 horas propiciam níveis de 5 a 15 mcg/mL. O fármaco apresenta ligação proteica de aproximadamente 90%. A clindamicina penetra bem na maioria dos tecidos, sendo o cérebro e o líquido cerebrospinal importantes exceções. Ela penetra bem em abscessos e é ativamente captada e concentrada por células fagocíticas. A clindamicina é metabolizada pelo fígado; o fármaco ativo e os metabólitos ativos são excretados na bile e na urina. A meia-vida tem aproximadamente 2,5 horas nos indivíduos normais, aumentando para 6 horas em pacientes com anúria. Nenhum ajuste de dose é necessário no caso de insuficiência renal.

Usos clínicos

A clindamicina está indicada para o tratamento das infecções cutâneas e de tecidos moles provocadas por estreptococos e estafilococos. Com frequência, é ativa contra cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, adquirido na comunidade, causa cada vez mais comum de infecções na pele e em tecidos moles. A clindamicina também está indicada para o tratamento de infecções anaeróbias causadas por *Bacteroides* sp. e por outros anaeróbios que com frequência participam de infecções mistas. A clindamicina, por vezes em combinação com um aminoglicosídeo ou com cefalosporina, é empregada para tratar as lesões penetrantes do abdome e do intestino, infecções no trato genital feminino (p. ex., aborto séptico, abscessos pélvicos ou doença inflamatória pélvica) e abscessos pulmonares. Atualmente, recomenda-se a clindamicina em lugar da eritromicina para a profilaxia da endocardite em pacientes com cardiopatia valvular que se submetem a determinados procedimentos odontológicos e que possuem alergias significativas à penicilina. A clindamicina associada à primaquina constitui uma alternativa efetiva para o sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento de pneumonia moderada a grave por *Pneumocystis jiroveci* em pacientes com Aids. Também é utilizada com a pirimetamina no tratamento da toxoplasmose cerebral relacionada com a Aids.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais comuns são diarreia, náuseas e exantemas cutâneos. A função hepática comprometida (com ou sem icterícia) e a neutropenia por vezes acontecem. A administração de clindamicina constitui um fator de risco de diarreia e colite devido ao *C. difficile*.

■ ESTREPTOGRAMINAS

Mecanismo de ação e atividade antibacteriana

A associação quinupristina-dalfopristina combina duas estreptograminas — quinupristina, uma estreptogramina B, e dalfopristina, uma estreptogramina A — na proporção de 30:70. As estreptograminas compartilham o mesmo sítio de ligação ribossomal com macrolídeos e com a clindamicina; assim, inibem a síntese proteica de maneira idêntica. Essa associação constitui um bactericida de ação rápida contra a maioria dos

organismos sensíveis, excetuando-se o *Enterococcus faecium*, que é morto lentamente. É ativa contra cocos Gram-positivos, inclusive cepas de estreptococos resistentes a diversos fármacos, cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, cepas de estafilococos resistentes e sensíveis à meticilina, e *E. faecium* (mas não contra o *Enterococcus faecalis*). A resistência deve-se à modificação do sítio de ligação da quinupristina (resistência do tipo MLS-B), inativação enzimática da dalfopristina ou efluxo.

Farmacocinética

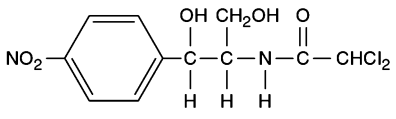
A associação quinupristina-dalfopristina é administrada por via intravenosa em uma dosagem de 7,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas. As concentrações séricas máximas após uma infusão de 7,5 mg/kg durante 60 minutos são de 3 mcg/mL para a quinupristina e de 7 mcg/mL para a dalfopristina. A quinupristina e a dalfopristina são metabolizadas rapidamente, com meias-vidas de 0,85 e 0,7 horas respectivamente. A eliminação acontece sobretudo pela via fecal. O ajuste de dose não é necessário em caso de insuficiência renal, diálise peritoneal ou hemodiálise. No entanto, pacientes com insuficiência hepática podem não tolerar o fármaco nas doses usuais por causa da área aumentada sob a curva de concentração da substância principal e dos metabólitos. Talvez isso exija a redução da dose para 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou para 5 mg/kg a cada 8 horas. A quinupristina e a dalfopristina inibem de modo significativo a CYP3A4, a qual metaboliza a varfarina, o diazepam, o astemizol, a terfenadina, a cisaprida, os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos e a ciclosporina, entre outros fármacos. A redução da dose de ciclosporina pode ser necessária.

Usos clínicos e efeitos colaterais

A associação quinupristina-dalfopristina está aprovada para tratamento das infecções provocadas por estafilococos ou por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina, mas não por *E. faecalis*, que exibe resistência intrínseca, provavelmente por causa de um mecanismo de resistência do tipo efluxo. As principais toxicidades são os eventos relacionados com a infusão, como a dor no local e uma síndrome de artralgia-mialgia.

■ CLORANFENICOL

O cloranfenicol cristalino é um composto estável e neutro, com a seguinte estrutura:



Cloranfenicol

É solúvel em álcool, porém pouco solúvel em água. O succinato de cloranfenicol, empregado para a administração parenteral, é altamente hidrossolúvel. É hidrolisado *in vivo* com liberação de cloranfenicol livre.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

O cloranfenicol é um potente inibidor da síntese proteica bacteriana. Liga-se de forma reversível à subunidade 50S do ribossoma bacteriano (Figura 44-1) e inibe a formação da ligação peptídica (etapa 2). O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de largo espectro ativo contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. Também é ativo contra *Rickettsiae*, mas não contra *Chlamydiae*. A maior parte das bactérias Gram-positivas sofre inibição em concentrações de 1 a 10 mcg/mL, e muitas bactérias Gram-negativas são inibidas por concentrações de 0,2 a 0,5 mcg/mL. *H. influenzae, Neisseria meningitidis* e algumas cepas de bacteroides são altamente sensíveis; no caso destes organismos, o cloranfenicol pode ser bactericida.

A resistência de baixo nível ao cloranfenicol pode surgir a partir de grandes populações de células sensíveis ao fármaco por seleção de mutantes menos permeáveis à substância. A resistência clinicamente significativa se deve à produção de cloranfenicol acetiltransferase, uma enzima codificada por plasmídeo que inativa a substância.

Farmacocinética

A dose de cloranfenicol é de 50 a 100 mg/kg/dia. Depois da administração oral, o cloranfenicol cristalino é absorvido de forma rápida e completa. Uma dose oral de 1 g produz níveis sanguíneos entre 10 e 15 mcg/mL. O palmitato de cloranfenicol é um pró-fármaco hidrolisado no intestino para fornecer cloranfenicol livre. A formulação parenteral é um pró-fármaco, succinato de cloranfenicol, que se hidrolisa para fornecer cloranfenicol livre, proporcionando níveis sanguíneos um pouco menores do que os alcançados com o fármaco administrado por via oral. O cloranfenicol distribui-se amplamente para quase todos os tecidos e líquidos orgânicos, inclusive para o sistema nervoso central e para o líquido cerebrospinal, de modo que a concentração de cloranfenicol no tecido cerebral pode ser igual àquela no soro. O fármaco penetra de imediato nas membranas celulares.

A maior parte do fármaco é inativada por conjugação com o ácido glicurônico (principalmente no fígado) ou por redução para inativar as aril aminas. O cloranfenicol ativo (cerca de 10% da dose total administrada) e seus produtos de degradação inativos (cerca de 90% do total) são eliminados na urina. Uma pequena quantidade do fármaco ativo é excretado na bile e nas fezes. A dosagem sistêmica do cloranfenicol não precisa ser modificada na insuficiência renal, porém deve ser bastante reduzida na insuficiência hepática. Os neonatos com menos de uma semana de idade e os lactentes prematuros também depuram o cloranfenicol de maneira menos apropriada, por isso a dose deve ser reduzida para 25 mg/kg/dia.

Usos clínicos

Por causa da toxicidade potencial, da resistência bacteriana e da disponibilidade de muitas outras alternativas efetivas, o cloranfenicol raramente é empregado nos Estados Unidos. É considerado no tratamento de infecções graves por riquétsias, como tifo e febre maculosa das Montanhas Rochosas. É uma alternativa ao antibiótico β-lactâmico no tratamento da meningite bacteriana em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade graves à penicilina. Administra-se de 50 a 100 mg/kg/dia divididos em quatro doses.

O cloranfenicol é usado topicamente no tratamento de infecções oculares por causa de seu amplo espectro e de sua penetração nos tecidos oculares e no humor aquoso. É ineficaz para infecções por clamídias.

Reações adversas

Ocasionalmente, os adultos desenvolvem distúrbios gastrintestinais, inclusive náuseas, vômitos e diarreia, o que é raro em crianças. A candidíase oral ou vaginal pode acontecer em consequência da alteração da flora microbiana normal.

Comumente o cloranfenicol provoca uma supressão reversível da produção de eritrócitos relacionada com a dose quando superior a 50 mg/kg/dia depois de 1 a 2 semanas. A anemia aplástica, uma rara consequência (1 em 24.000 a 40.000 séries de terapia) da administração de cloranfenicol por qualquer via, é uma reação idiopática não relacionada com a dose, embora ocorra com mais frequência em função do uso prolongado. Tende a ser irreversível, e pode ser fatal.

Os neonatos carecem de um mecanismo de conjugação do ácido glicurônico efetivo para a degradação e destoxificação do cloranfenicol. Por conseguinte, quando os lactentes recebem dosagens superiores a 50 mg/kg/dia, o fármaco pode se acumular, resultando na **síndrome do bebê cinzento**, com vômitos, flacidez, hipotermia, coloração acinzentada, choque e colapso vascular. Para evitar esse efeito tóxico, o cloranfenicol deve ser empregado com cautela em lactentes, e a dosagem, limitada a 50 mg/kg/dia (ou menos durante a primeira semana de vida) nos lactentes a termo com mais de uma semana de vida e a 25 mg/kg/dia nos prematuros.

O cloranfenicol inibe as enzimas microssomais hepáticas que metabolizam diversos fármacos. As meias-vidas são prolongadas, e as concentrações séricas da fenitoína, tolbutamida, clorpropamida e varfarina, aumentadas. Da mesma maneira que outros inibidores bacteriostáticos da síntese proteica microbiana, o cloranfenicol pode antagonizar fármacos bactericidas, como penicilinas ou aminoglicosídeos.

■ OXAZOLIDINONAS

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

A **linezolida** é um membro das oxazolidinonas, uma nova classe de antibióticos sintéticos. É ativa contra organismos Gram-positivos, inclusive estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaeróbios Gram-positivos e bastonetes Gram-positivos como as corinebactérias, *Nocardia* sp. e *L. monocytogenes*. Basicamente, é um agente bacteriostático, mas é bactericida contra estreptococos. Também é ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

A linezolida inibe a síntese proteica ao impedir a formação do complexo ribossomal que a inicia. Seu sítio de ligação único, localizado no RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, resulta em ausência de resistência cruzada com outras classes de fármacos. A resistência é causada por mutações do sítio de ligação da linezolida no RNA ribossomal 23S.

Farmacocinética

A linezolida apresenta biodisponibilidade de 100% depois da administração oral e possui uma meia-vida de 4 a 6 horas. É metabolizada por metabolismo oxidativo, proporcionando dois metabólitos inativos. Não é indutora nem inibidora das enzimas citocromo P450. As concentrações séricas máximas alcançam em média 18 mcg/mL depois de uma dose oral de 600 mg. A dosagem recomendada para a maioria das indicações é de 600 mg 2 vezes ao dia por via oral ou intravenosa.

Usos clínicos

A linezolida está aprovada para as infecções por *E. faecium* resistentes à vancomicina, pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida na comunidade e infecções da pele e dos tecidos moles complicadas ou não complicadas por bactérias Gram-positivas sensíveis. Os usos não reconhecidos incluem o tratamento de tuberculose resistente a diversos fármacos e de infecções por *Nocardia*.

Efeitos colaterais

A principal toxicidade da linezolida é hematológica; os efeitos são reversíveis e geralmente brandos. A trombocitopenia é a manifestação mais comum (observada em cerca de 3% das séries de tratamento), em particular quando o fármaco é administrado por mais de 2 semanas. A anemia e a neutropenia também podem acontecer, com mais frequência em pacientes com predisposição ou supressão subjacente da medula óssea. Os casos de neuropatia óptica e periférica e de acidose lática foram reportados com as séries prolongadas de linezolida. Acredita-se que esses efeitos colaterais se relacionem com a inibição da síntese proteica mitocondrial induzida pela linezolida. Existem relatos de casos de síndrome serotoninérgica quando a linezolida é administrada em simultaneidade com fármacos serotoninérgicos, mais comumente os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A FDA emitiu uma advertência em relação ao uso do fármaco com agentes serotoninérgicos em 2011.

RESUMO Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
TETRACICLINAS				
• Tetraciclina	Evita a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 30S	Atividade contra bactérias suscetíveis	Infecções provocadas por micoplasmas, clamídias, riquétsias, algumas espiroquetas • malária • *H. pylori* • acne	Oral • depuração mista (meia-vida de 8 horas) • dose a cada 6 horas • os cátions bivalentes prejudicam a absorção oral • *Toxicidade*: Desconforto gastrintestinal, hepatotoxicidade, fotossensibilidade, deposição no osso e nos dentes
• *Doxiciclina: Oral e IV; meia-vida mais longa (18 horas), sendo dosada assim duas vezes ao dia; eliminação não renal; a absorção é minimamente afetada por cátions divalentes; usada para tratar a pneumonia adquirida na comunidade e as exacerbações da bronquite*				
• *Minociclina: Oral; meia-vida mais longa (16 horas), dosada assim duas vezes ao dia; frequentemente provoca toxicidade vestibular reversível*				
• *Tigeciclina: IV; não afetada pelos mecanismos de resistência à tetraciclina comuns; espectro de atividade muito amplo contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias; náuseas e vômitos são as principais reações adversas*				
MACROLÍDEOS				
• Eritromicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bacteriostática contra as bactérias sensíveis	Pneumonia adquirida na comunidade • coqueluche • infecções por corinebactérias e clamídias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 1,5 hora) • dose a cada 6 horas • inibidora do citocromo P450 • *Toxicidade:* Desconforto gastrintestinal, hepatotoxicidade, prolongamento do QT
• *Claritromicina: Oral; meia-vida mais longa (4 horas), dosada assim duas vezes ao dia; atividade aumentada versus* M. avium *complexo, toxoplasma e* M. leprae				
• *Azitromicina: Oral, IV; a meia-vida muito longa (68 horas) permite a dosagem uma vez ao dia e uma série de terapia de 5 dias da pneumonia adquirida na comunidade; não inibe enzimas citocromo P450*				
• *Telitromicina: Oral; não afetado pela resistência mediada pelo efluxo, assim é ativa contra muitas cepas de pneumococos resistentes à eritromicina; raros casos de insuficiência hepática fulminante*				
LINCOSAMIDA				
• Clindamicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade contra bactérias sensíveis	Infecções da pele e dos tecidos moles • infecções anaeróbias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 2,5 horas) • administrada a cada 6 a 8 horas • *Toxicidade*: Desconforto gastrintestinal, colite por *C. difficile*
ESTREPTOGRAMINAS				
• Quinupristina-dalfopristina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bactericida rápida contra a maioria das bactérias suscetíveis	Infecções causadas por estafilococos ou por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina	IV • depuração hepática • administrada a cada 8 a 12 horas • inibidora do citocromo P450 • *Toxicidade:* Mialgias e artralgias intensas relacionadas com a infusão
CLORANFENICOL				
	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade contra bactérias sensíveis	O uso é raro no mundo desenvolvido por causa das reações adversas graves	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 2,5 horas) • a dosagem é de 50 a 100 mg/kg/dia em quatro doses divididas • *Toxicidade*: Anemia relacionada com a dose, anemia aplástica idiossincrásica, síndrome do bebê cinzento
OXAZOLIDINONAS				
• Linezolida	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	Infecções provocadas por estafilococos resistentes à meticilina e enterococos resistentes à vancomicina	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 6 horas) • administrada duas vezes ao dia • *Toxicidade:* Supressão da medula óssea, neuropatia e neurite óptica dependentes da duração • a síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando administrada simultaneamente com outros fármacos serotoninérgicos (p. ex., inibidores seletivos da recaptação de serotonina)

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



CLORANFENICOL

Cloranfenicol
Parenteral: 100 mg de pó para reconstituição para injeção

TETRACICLINAS

Demeclociclina
Oral: comprimidos de 150, 300 mg

Doxiciclina
Oral: comprimidos e cápsulas de 20, 50, 75, 100 mg; pó para reconstituição para suspensão de 25 mg/5 mL; xarope com 50 mg/5 mL
Parenteral: pó com 100 mg, 200 mg para reconstituição para injeção

Minociclina
Oral: comprimidos e cápsulas de 20, 50, 75, 100 mg; suspensão com 50 mg/5 mL

Tetraciclina
Oral: cápsulas de 250, 500 mg; suspensão com 125 mg/5 mL

Tigeciclina
Parenteral: pó com 50 mg para reconstituição para administração IV

MACROLÍDEOS

Azitromicina
Oral: cápsulas de 250, 500, 600 mg; pó para 100, 200/5 mL, suspensão oral
Parenteral: 500 mg em pó para injeção

Claritromicina
Oral: comprimidos de 250, 500 mg, comprimidos de liberação sustentada de 500, 1.000 mg; grânulos para 125, 250 mg/5 mL, suspensão oral

Eritromicina
Oral (base): comprimidos de 250, 333, 500 mg com revestimento entérico
Oral (base), liberação tardia: cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg
Oral (estolato): 125, 250 mg/ 5 mL de suspensão
Oral (etilsuccinato): comprimidos de 400 mg; 200, 400 mg/5 mL de suspensão
Oral (estearato): comprimidos de 250, 500 mg revestidos por película
Parenteral: lactobionato, 0,5, 1 g de pó para reconstituição para injeção IV

CETOLÍDEOS

Telitromicina
Oral: comprimidos de 300, 400 mg

LINCOMICINA

Clindamicina
Oral: cápsulas de 75, 150, 300 mg; grânulos de 75 mg/5 mL para reconstituir para a solução

ESTREPTOGRAMINAS

Quinupristina e dalfopristina
Parenteral: formulação de 30:70 em frasco de 500 mg para reconstituição para injeção IV

OXAZOLIDINONA

Linezolida
Oral: comprimidos de 600 mg; 100 mg de pó para 5 mL de suspensão
Parenteral: 2 mg/mL para infusão IV

REFERÊNCIAS

De Vriese AS et al.: Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111.

Fortun J et al.: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:180.

Gee T et al.: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1843.

Hancock RE: Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005;5:209.

Lawrence KR et al.: Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: A review of postmarketing data. Clin Infect Dis 2006;42:1578.

Livermore DM. Tigecycline: What is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56:611.

Moran GJ et al.: Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666.

Noskin GA: Tigecycline: A new glycylcycline for treatment of serious infections. Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):S303.

Schlossberg D: Azithromycin and clarithromycin. Med Clin North Am 1995;79:803.

Speer BS, Shoemaker MB, Salyers AA: Bacterial resistance to tetracycline: Mechanism, transfer, and clinical significance. Clin Microbiol Rev 1992; 5:387.

Zhanel GG et al.: The ketolides: A critical review. Drugs 2002;62:1771.

Zuckerman JM: Macrolides and ketolides: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin North Am 2004;18:621.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Uma tetraciclina ou um macrolídeo é efetiva no tratamento da cervicite por clamídia. A doxiciclina em uma dose de 100 mg por via oral 2 vezes ao dia por 7 dias, constitui a tetraciclina preferida, enquanto a azitromicina como uma dose única de 1 g consiste no macrolídeo preferido. Quando a paciente está grávida, então as tetraciclinas estariam contraindicadas, e ela deveria receber azitromicina, a qual é segura na gravidez.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

45

Aminoglicosídeos e espectinomicina

Daniel H. Deck, Pharm.D. e Lisa G. Winston, M.D. *

ESTUDO DE CASO

Um homem de 45 anos de idade sem história clínica foi admitido na unidade de terapia intensiva (UTI) há 10 dias depois de sofrer queimaduras de terceiro grau em 40% de seu corpo. O paciente permaneceu relativamente estável até as últimas 24 horas. Agora, apresenta febre (39,5°C), e sua contagem de leucócitos se elevou de 8.500 para 20.000/mm^3. Ele também apresentou episódio de hipotensão (86/50 mmHg) que respondeu a hidratação venosa. Foram obtidas hemoculturas no momento da febre, e os resultados estão pendentes. O médico plantonista da UTI está preocupado com sepse e decide tratar o paciente com terapia combinada empírica direcionada contra *Pseudomonas*. A terapia combinada inclui tobramicina. O paciente pesa 70 kg e apresenta uma depuração de creatinina estimada de 90 mL/min. Como a tobramicina deve ser administrada, usando uma dose única diária e estratégias de dosagem convencionais? Como cada regime deve ser monitorado para a eficácia e reações adversas?

Os fármacos descritos neste capítulo são inibidores bactericidas da síntese proteica que interferem na função ribossomal. Esses agentes são úteis principalmente contra microrganismos aeróbios Gram-negativos.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos incluem **estreptomicina**, **neomicina**, **canamicina**, **amicacina**, **gentamicina**, **tobramicina**, **sisomicina**, **netilmicina** e outros. São empregados mais amplamente em combinação com um antibiótico β-lactâmico em infecções graves por bactérias Gram-negativas, em combinação com a vancomicina ou com um antibiótico β-lactâmico para a endocardite por Gram-positivos e para o tratamento da tuberculose.

Propriedades gerais dos aminoglicosídeos

A. Propriedades físicas e químicas

Os aminoglicosídeos possuem um anel de hexose, quer a estreptidina (na estreptomicina), quer a 2-deoxiestreptamina (em outros aminoglicosídeos), ao qual diversos aminoaçúcares se conectam por ligações glicosídicas (Figuras 45-1 e 45-2). São hidrossolúveis, estáveis em solução e mais ativos em pH alcalino do que no ácido.

B. Mecanismo de ação

O modo de ação da estreptomicina foi estudado com muito maior profundidade do que o de outros aminoglicosídeos, mas, provavelmente, todos agem de maneira similar. Os aminoglicosídeos são inibidores irreversíveis da síntese proteica, mas não se conhece o mecanismo exato para a atividade bactericida. O evento inicial consiste na difusão passiva por meio dos canais de porina através da membrana externa (ver a Figura 43-3). Em seguida, o fármaco é transportado de maneira ativa através da membrana celular para dentro do citoplasma por meio de um processo dependente de oxigênio. O gradiente eletroquímico transmembrana fornece a energia para tal processo, e o transporte está acoplado a uma bomba de próton. O pH extracelular baixo e as condições anaeróbias inibem o transporte ao reduzirem o gradiente. O transporte pode ser estimulado por fármacos ativos na parede celular, como penicilina ou vancomicina; este aumento pode ser a base do sinergismo de tais antibióticos com os aminoglicosídeos.

Dentro da célula, os aminoglicosídeos se ligam a proteínas ribossomais específicas da subunidade 30S (S12 no caso da estreptomicina). A síntese proteica é inibida pelos aminoglicosídeos pelo menos de três maneiras (Figura 45-3): (1) interferência com o complexo de iniciação de formação do peptídeo; (2) leitura errônea do RNAm, o que provoca a incorporação de aminoácidos incorretos no peptídeo e resulta em uma proteína afuncional ou tóxica; (3) clivagem dos polissomas em monossomas não funcionais. Essas atividades ocorrem de modo mais ou menos simultâneo, e o efeito global é irreversível e letal para a célula.

* Os autores agradecem ao Dr. Henry F. Chambers, autor deste capítulo em edições anteriores, por sua inestimável contribuição.

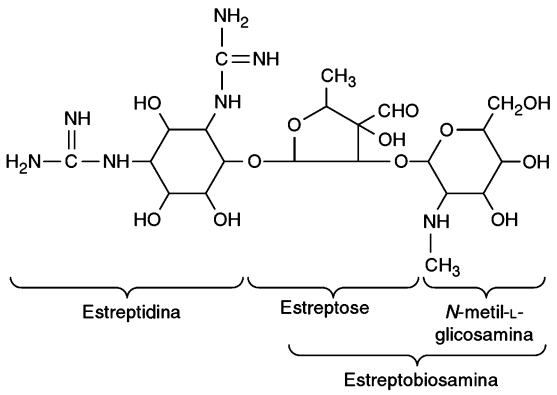


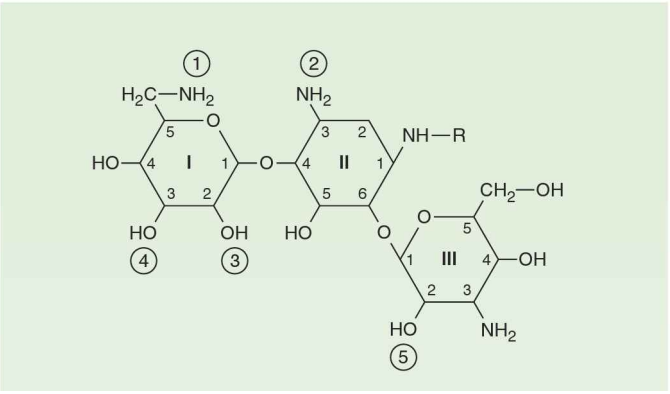
FIGURA 45-1 Estrutura da estreptomicina

C. Mecanismos de resistência

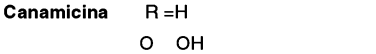
Foram estabelecidos três mecanismos principais. (1) Há produção de uma enzima transferase ou de enzimas que inativam o aminoglicosídeo por adenilação, acetilação ou fosforilação, o que constitui o principal tipo de resistência encontrado em nível clínico. (As enzimas transferases específicas são debatidas adiante.) (2) Há comprometimento da entrada do aminoglicosídeo na célula, o que pode ser genotípico, resultando da mutação ou supressão de uma proteína da porina ou de proteínas envolvidas no transporte e na manutenção do gradiente eletroquímico, ou fenotípico, decorrendo, por exemplo, de condições de crescimento sob as quais o processo de transporte dependente de oxigênio acima descrito não está funcional. (3) A proteína receptora na subunidade ribossomal 30S pode estar suprimida ou alterada em consequência de uma mutação.

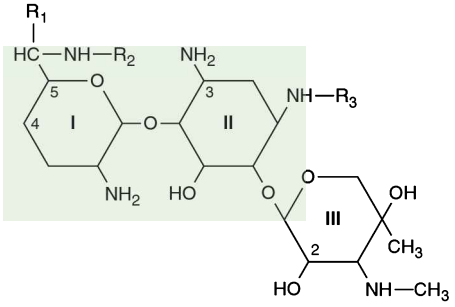
D. Farmacocinética e dosagem única diária

Os aminoglicosídeos são muito mal absorvidos a partir do trato gastrintestinal, e a quase totalidade da dose oral é excretada nas fezes depois da administração oral. No entanto, os fármacos podem ser absorvidos quando há ulcerações. Depois da injeção intramuscular, os aminoglicosídeos são bem absorvidos, fornecendo concentrações máximas no sangue em 30 a 90 minutos. Em geral, os aminoglicosídeos são administrados por via intravenosa como uma infusão de 30 a 60 minutos; depois de uma breve fase de distribuição, isso resulta em concentrações séricas idênticas àquelas que sucedem à injeção intramuscular. A meia-vida normal dos aminoglicosídeos no soro é de 2 a 3 horas, aumentando para 24 a 48 horas nos pacientes com comprometimento significativo da função renal. Os aminoglicosídeos são removidos de modo parcial e irregular por meio da hemodiálise — por exemplo, 40 a 60% para a gentamicina — e de maneira ainda menos efetiva pela diálise peritoneal. Os aminoglicosídeos são compostos muito polarizados que não penetram de imediato nas células. São excluídos em grande parte do sistema nervoso central e do olho. Na presença de inflamação ativa, no entanto, os níveis no líquido cerebrospinal alcançam 20% dos níveis plasmáticos; na meningite neonatal, os níveis podem ser mais elevados. A injeção intratecal ou intraventricular se faz necessária para os níveis elevados no líquido cerebrospinal. Mesmo depois da administração parenteral, as concentrações dos aminoglicosídeos não são elevadas na maioria dos tecidos, excetuando-se o córtex renal.



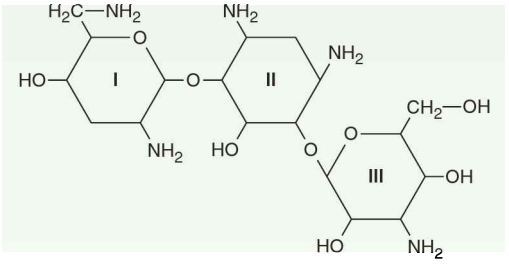
Canamicina R = H

Amicacina R = 



Gentamicina, netilmicina

	Anel I			Anel II
	R_1	R_2	Ligação C4-C5	R_3
Gentamicina C_1	CH_3	CH_3	Única	H
Gentamicina C_2	CH_3	H	Única	H
Gentamicina C_{1a}	H	H	Única	H
Netilmicina	H	H	Dupla	C_2H_5



Tobramicina

FIGURA 45-2 Estruturas de diversos antibióticos aminoglicosídeos importantes. O anel II é a deoxiestreptamina. A semelhança entre canamicina e amicacina, e entre gentamicina, netilmicina e tobramicina, pode ser observada. Os números envoltos por círculo na molécula da canamicina indicam os pontos de ataque das enzimas transferase bacterianas mediadas por plasmídeos que podem inativar o fármaco. ①, ② e ③,acetiltransferase; ④, fosfotransferase; ⑤, adeniltransferase. A amicacina é resistente à modificação em ②, ③, ④ e ⑤.

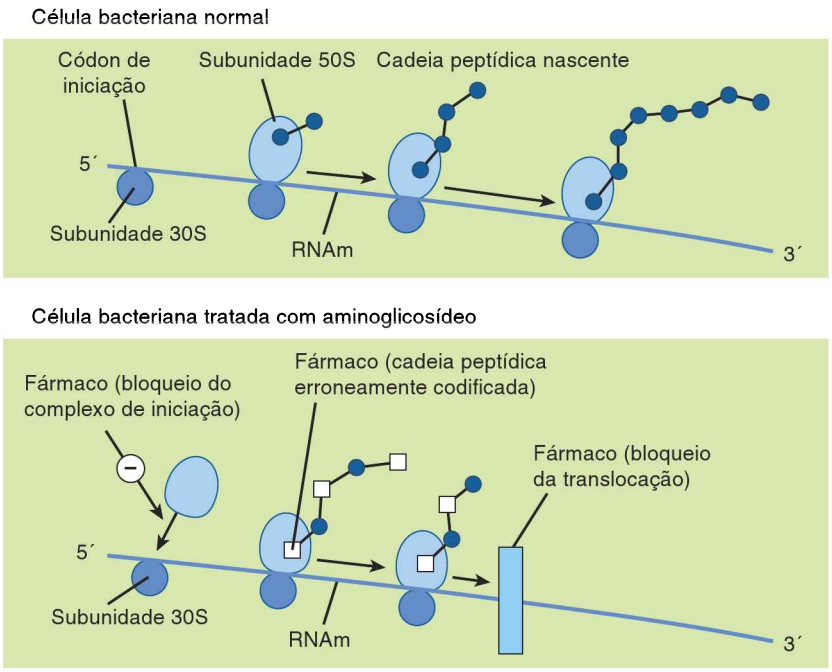


FIGURA 45-3 Supostos mecanismos de ação dos aminoglicosídeos nas bactérias. A síntese proteica normal é mostrada no painel superior. Pelo menos três efeitos dos aminoglicosídeos foram descritos, conforme mostrado no painel inferior: o bloqueio da formação do complexo de iniciação; a codificação errônea dos aminoácidos na cadeia peptídica em formação devido à leitura errônea do RNAm; o bloqueio da translocação no RNAm. O bloqueio do movimento do ribossoma pode acontecer depois da formação de um único complexo de iniciação, resultando em uma cadeia de RNAm com apenas um ribossoma, o chamado monossoma. (Reproduzida, com autorização, de Trevor AT, Katzung, BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 6th ed. McGraw-Hill, 2002.)

A concentração na maioria das secreções também é pequena; na bile, ela pode alcançar 30% do nível sanguíneo. Com a terapia prolongada, a difusão para dentro do líquido pleural ou sinovial pode resultar em concentrações de 50 a 90% da concentração plasmática.

Tradicionalmente, os aminoglicosídeos têm sido administrados em duas ou três doses divididas de modo igual pelo dia nos pacientes com função renal normal. Contudo, a administração da totalidade da dose diária em uma única injeção pode ser preferida em diversas situações clínicas. Os aminoglicosídeos exibem **morte dependente da concentração**; isto é, concentrações crescentes matam uma proporção também crescente de bactérias e em uma velocidade mais rápida. Também apresentam um **efeito pós-antibiótico** significativo, de maneira que a atividade antibacteriana persiste depois do momento em que se faz presente uma quantidade mensurável do fármaco. O efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos pode durar várias horas. Por causa dessas propriedades, uma determinada quantidade total de aminoglicosídeo pode ter melhor eficácia quando administrada como uma grande dose única do que quando administrada como múltiplas doses menores. Quando administrados com um antibiótico ativo contra a parede bacteriana (um β-lactâmico ou a vancomicina), os aminoglicosídeos exibem **morte sinérgica** contra determinadas bactérias. O efeito dos fármacos combinados é maior do que o previsto de cada fármaco isoladamente, isto é, o efeito mortal da combinação é mais que aditivo.

Os efeitos colaterais dos aminoglicosídeos dependem do tempo e da concentração. É pouco provável que as reações adversas aconteçam até que se alcance um certo limiar de concentração, mas, uma vez atingida tal concentração, o tempo além do limiar se torna crítico. O limiar não é definido com exatidão, mas uma concentração mínima acima de 2 mcg/mL indica toxicidade. Em doses clinicamente relevantes, o tempo total acima do limiar é maior com múltiplas doses menores do fármaco do que com uma única dose maior.

Inúmeros estudos clínicos demonstram que uma dose única diária de aminoglicosídeo é tão efetiva — e provavelmente menos tóxica — do que múltiplas doses menores. Por conseguinte, muitos especialistas agora recomendam que os aminoglicosídeos sejam administrados como uma dose única diária em diversas situações clínicas. No entanto, ainda precisa ser definida a eficácia do aminoglicosídeo em dose única diária na terapia combinada da endocardite enterocócica e estafilocócica, e ainda se recomenda a administração de dose baixa padronizada, em três doses diárias. Em contraste, existem dados limitados que sustentam a dose única diária na endocardite estreptocócica. O papel da dose única diária na gestação e em neonatos também não está bem definido.

A dose única diária apresenta vantagens práticas potenciais. Por exemplo, as repetidas determinações das concentrações séricas são provavelmente desnecessárias a menos que se forneça o aminoglicosídeo por mais de 3 dias. Administrar o fármaco apenas uma vez ao dia, em vez de três, gera menos trabalho. Sob outros aspectos, a dose única diária é mais apropriada à terapia ambulatorial.

Os aminoglicosídeos são depurados pelo rim, e a excreção é diretamente proporcional à depuração da creatinina. Para evitar o acúmulo e os níveis tóxicos, geralmente se evita a dose única diária de aminoglicosídeos quando a função renal se mostra comprometida. A função renal rapidamente mutável, que pode acontecer com a lesão renal aguda, também

deve ser monitorada para evitar a superdosagem ou a subdosagem. Desde que se evitem tais armadilhas, a dose única diária de aminoglicosídeo é segura e efetiva. Quando a depuração da creatinina é superior a 60 mL/mL, então se recomenda uma dose única diária de 5 a 7 mg/kg para a gentamicina ou tobramicina (15 mg/kg para a amicacina). Para os pacientes com depuração de creatinina < 60 mL/min, recomenda-se a dosagem tradicional, conforme descrito anteriormente. Com a dose única diária, as concentrações séricas não precisam de verificação rotineira até o segundo ou terceiro dia de terapia, dependendo da estabilidade da função renal e da duração prevista da terapia. É desnecessário verificar as concentrações máximas porque elas estarão altas. A meta consiste em administrar o fármaco de modo que as concentrações inferiores a 1 mcg/mL estejam presentes entre 18 e 24 horas depois da dose. Isso proporciona um intervalo de tempo suficiente para que ocorra a depuração do fármaco antes da administração da próxima dose. Os níveis mais baixos apropriados podem ser determinados com exatidão ao se medir concentrações séricas nas amostras obtidas 2 e 12 horas depois da dose e ajustando-a, em seguida, com base na depuração real do fármaco, ou ao se medir a concentração em uma amostra obtida 8 horas depois da dose. Quando a concentração com 8 horas fica entre 1,5 mcg/mL e 6 mcg/mL, a mínima desejada pode ser alcançada com 18 horas.

Com a dosagem tradicional, os ajustes devem ser feitos para evitar o acúmulo do fármaco e a toxicidade nos pacientes com insuficiência renal: ou se mantém a dose do fármaco constante e se aumenta o intervalo entre as doses, ou se mantém constante o intervalo e se reduz a dose. Foram construídos nomogramas e fórmulas relacionando os níveis séricos de creatinina com os ajustes nos regimes de tratamento. Como a depuração do aminoglicosídeo é diretamente proporcional à depuração da creatinina, um método para determinar a dose de aminoglicosídeo consiste em estimar a depuração da creatinina usando-se a fórmula de Cockcroft-Gault descrita no Capítulo 60. Para um regime de dose tradicional de duas ou três vezes ao dia, as concentrações séricas máximas devem ser determinadas a partir de uma amostra de sangue obtida em 30 a 60 minutos depois de uma dose; as concentrações mínimas são obtidas a partir de uma amostra obtida exatamente antes da próxima dose. As doses de gentamicina e tobramicina devem ser ajustadas para manutenção dos níveis máximos entre 5 e 10 mcg/mL e dos mínimos abaixo de 2 mcg/mL (< 1 mcg/mL é ótimo).

E. Efeitos colaterais

Todos os aminoglicosídeos são ototóxicos e nefrotóxicos. É mais provável a ocorrência de ototoxicidade e de nefrotoxicidade quando a terapia continua por mais de 5 dias, em doses mais elevadas, nos idosos e no quadro da insuficiência renal. O uso concomitante com diuréticos de alça (p. ex., furosemida, ácido etacrínico) ou outros agentes antimicrobianos nefrotóxicos (p. ex., vancomicina ou anfotericina) pode potencializar a nefrotoxicidade, devendo ser evitado, quando possível. A ototoxicidade pode manifestar-se como comprometimento auditivo, resultando, a princípio, em zumbido e perda da audição de alta frequência, ou como lesão vestibular, evidenciado por vertigem, ataxia e perda do equilíbrio. A nefrotoxicidade resulta em níveis séricos crescentes de creatinina ou em depuração reduzida da creatinina, embora a indicação mais precoce seja, com frequência, um aumento nas concentrações séricas mais baixas do aminoglicosídeo. A neomicina, a canamicina e a amicacina são os agentes mais ototóxicos. A estreptomicina e a gentamicina são os mais vestibulotóxicos. A neomicina, tobramicina e gentamicina são os mais nefrotóxicos.

Em doses muito altas, os aminoglicosídeos podem produzir um efeito semelhante ao curare, com bloqueio neuromuscular que resulta em paralisia respiratória. Normalmente tal paralisia é reversível com o uso de gluconato de cálcio (administrado de imediato) ou de neostigmina. A hipersensibilidade ocorre infrequentemente.

F. Aplicações clínicas

Os aminoglicosídeos são utilizados em sua maioria contra bactérias entéricas Gram-negativas, em particular quando o isolado pode ser resistente ao medicamento e quando há suspeita de sepse. São quase sempre utilizados em combinação com um antibiótico β-lactâmico para estender a cobertura a fim de incluir patógenos Gram-positivos potenciais e e de ter a vantagem do sinergismo entre as duas classes de fármacos. As combinações de penicilina-aminoglicosídeo também são empregadas para atingir a atividade bactericida no tratamento da endocardite enterocócica e para encurtar a duração do tratamento do estreptococo viridans e de alguns pacientes com endocardite estafilocócica. O aminoglicosídeo a ser empregado e a dose que deve ser usada dependem da infecção a ser tratada e da suscetibilidade do isolado.

ESTREPTOMICINA

A estreptomicina (Figura 45-1) foi isolada a partir de uma cepa de *Streptomyces griseus*. A atividade antimicrobiana da estreptomicina é típica daquela de outros aminoglicosídeos, bem como os mecanismos de resistência. A resistência surgiu na maioria das espécies, limitando gravemente a atual utilidade da estreptomicina, com as exceções listadas adiante. A resistência ribossomal à estreptomicina desenvolve-se com rapidez, limitando seu papel como um agente isolado.

Aplicações clínicas

A. Infecções por micobactérias

A estreptomicina é usada principalmente como um agente de segunda linha para o tratamento da tuberculose. A dosagem é de 0,5 a 1 g/dia (7,5 a 15 mg/kg/dia para crianças), administrada por via intramuscular ou intravenosa. Somente deve ser empregada em combinação com outros agentes de modo a impedir o surgimento da resistência. No Capítulo 47, há informações adicionais em relação ao uso da estreptomicina nas infecções por micobactérias.

B. Infecções não tuberculosas

Na peste, na tularemia e, por vezes, na brucelose, a estreptomicina, 1 g/dia (15 mg/kg/dia para crianças), é administrada por via intramuscular em combinação com tetraciclina oral.

A penicilina associada com a estreptomicina é efetiva para a endocardite enterocócica e para a terapia por duas semanas da endocardite por estreptococos viridans. A gentamicina substituiu em grande parte a estreptomicina nessas indicações. Contudo, a estreptomicina permanece como um agente útil no tratamento das infecções enterocócicas, porque aproximadamente 15% dos isolados enterocócicos resistentes à gentamicina (e, portanto, resistentes à netilmicina, tobramicina e amicacina) serão sensíveis à estreptomicina.

Reações adversas

Febre, erupções cutâneas e outras manifestações alérgicas podem resultar da hipersensibilidade à estreptomicina. Isso acontece com mais frequência com o contato prolongado com o fármaco, quer nos pacientes que recebem uma série prolongada de tratamento (p. ex., para a tuberculose), quer nos profissionais médicos que manuseiam o fármaco. Ocasionalmente, a dessensibilização é bem-sucedida.

A dor no local da injeção é comum, mas, em geral, não é intensa. O efeito tóxico mais grave decorrente do uso de estreptomicina é o distúrbio da função vestibular — vertigem e perda do equilíbrio. A frequência e a gravidade dos distúrbios são proporcionais à idade do paciente, aos níveis sanguíneos do fármaco e à duração da administração. A disfunção vestibular pode ocorrer depois de algumas semanas de níveis sanguíneos incomumente altos (p. ex., nos indivíduos com função renal prejudicada) ou meses de níveis sanguíneos relativamente baixos. A toxicidade vestibular tende a ser irreversível. A estreptomicina administrada durante a gravidez pode causar surdez no neonato e, por conseguinte, está relativamente contraindicada.

GENTAMICINA

A gentamicina é um aminoglicosídeo (Figura 45-2) isolado a partir do *Micromonospora purpurea*. É efetiva contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo que muitas de suas propriedades se assemelham àquelas de outros aminoglicosídeos. A **sisomicina** é muito similar ao componente C_{1a} da gentamicina.

Atividade antimicrobiana

O sulfato de gentamicina, 2 a 10 mcg/mL, inibe *in vitro* muitas cepas de estafilococos e coliformes e outras bactérias Gram-negativas. É ativo isoladamente, mas também como acompanhante sinérgico de antibióticos β-lactâmicos, contra *Escherichia coli, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Serratia, Stenotrophomonas* e outros bastonetes Gram-negativos resistentes a vários outros antibióticos. Como todos os aminoglicosídeos, ele não tem atividade contra anaeróbios.

Resistência

Os estreptococos e os enterococos são relativamente resistentes à gentamicina devido à falha do fármaco em penetrar na célula. Contudo, a gentamicina em combinação com a vancomicina ou com penicilina produz um potente efeito bactericida, o qual se deve, em parte, à captação aumentada do fármaco que acontece com a inibição da síntese da parede celular. A resistência à gentamicina surge rapidamente nos estafilococos durante a monoterapia em virtude da seleção de mutantes de permeabilidade. A resistência ribossomal é rara. Entre as bactérias Gram-negativas, a resistência se deve mais comumente a enzimas modificadoras do aminoglicosídeo codificadas por plasmídeo. As bactérias Gram-negativas resistentes à gentamicina comumente são sensíveis à amicacina, a qual é muito mais resistente à atividade da enzima modificadora. A enzima enterocócica que modifica a gentamicina é uma enzima bifuncional que também inativa a amicacina, a netilmicina e a tobramicina, mas não a estreptomicina. A última é modificada por uma enzima diferente. Isso acontece porque alguns enterococos resistentes à gentamicina são sensíveis à estreptomicina.

Usos clínicos

A. Administração intramuscular ou intravenosa

A gentamicina é usada principalmente nas infecções graves (p. ex., sepse e pneumonia) causadas por bactérias Gram-negativas que tem probabilidade de ser resistentes a outros fármacos, em especial a *P. aeruginosa, Enterobacter* sp., *Serratia marcescens, Proteus* sp., *Acinetobacter* sp. e *Klebsiella* sp. Geralmente, ela é empregada em combinação com um segundo agente porque um aminoglicosídeo isolado pode não ser efetivo para infecções fora do trato urinário. Por exemplo, a gentamicina não deve ser utilizada como um agente isolado para tratar infecções estafilocócicas porque a resistência se desenvolve com rapidez. Os aminoglicosídeos também não devem ser usados no tratamento de pneumonia com um único agente isolado porque a penetração do tecido pulmonar infectado é pobre e as condições locais de pH baixo e pressão de oxigênio baixa contribuem para a atividade pobre. Costuma-se administrar a gentamicina, 5 a 6 mg/kg/dia, por via intravenosa em três doses iguais, porém a dose única diária é igualmente efetiva em alguns organismos e menos tóxica (ver acima).

A gentamicina, em combinação com um antibiótico ativo contra a parede celular, também está indicada no tratamento da endocardite provocada por bactérias Gram-positivas (estreptococos, estafilococos e enterococos). A morte sinérgica alcançada pela terapia combinada pode atingir a atividade bactericida necessária à cura ou permitir o encurtamento da duração da terapia. As doses de gentamicina usadas para a sinergia contra bactérias Gram-positivas são menores do que as doses tradicionais. São administrados 3 mg/kg/dia divididos em três doses, enquanto os níveis mais baixos devem ser menores do que 1 mcg/mL. Existem dados limitados que sustentam a administração da dose de 3 mg/kg na forma de uma única injeção diária no tratamento da endocardite estreptocócica.

B. Administração tópica e ocular

Cremes, pomadas e soluções com sulfato de gentamicina a 0,1 a 0,3% têm sido empregados para o tratamento de queimaduras, feridas ou lesões cutâneas infectadas e nas tentativas de se evitar as infecções por cateter intravenoso. A eficácia das preparações tópicas nessas indicações é clara. A gentamicina tópica é parcialmente inativada por exsudatos purulentos. Podem ser injetados 10 mg em nível subconjuntival para o tratamento de infecções oculares.

C. Administração intratecal

A meningite causada por bactérias Gram-negativas tem sido tratada com injeção intratecal do sulfato de gentamicina, 1 a 10 mg/dia. No entanto, nem a gentamicina intratecal nem a intraventricular foram benéficas nos neonatos com meningite; a gentamicina intraventricular foi tóxica, levantando dúvidas sobre a utilidade de tal terapia. Além disso, a disponibilidade das cefalosporinas de terceira geração para a meningite por Gram-negativos tornou esse tratamento obsoleto na maioria dos casos.

Reações adversas

A nefrotoxicidade costuma ser reversível e branda. Ocorre em 5 a 25% dos pacientes que recebem gentamicina por mais de 3 a 5 dias. A toxicidade requer, no mínimo, o ajuste do regime de dosagem e deve levar à imediata reconsideração da necessidade do fármaco, sobretudo quando há um agente alternativo menos tóxico. É essencial a determinação dos níveis séricos de

gentamicina. A ototoxicidade, que tende a ser irreversível, manifesta-se principalmente como disfunção vestibular. A perda da audição também pode acontecer. A incidência da ototoxicidade é determinada, em parte, por meios genéticos, ligada a mutações puntiformes no DNA mitocondrial, ocorrendo em 1 a 5% dos pacientes que recebem gentamicina por mais de 5 dias. As reações de hipersensibilidade à gentamicina são incomuns.

TOBRAMICINA

Este aminoglicosídeo (Figura 45-2) possui um espectro antibacteriano semelhante ao da gentamicina. Embora exista alguma resistência cruzada entre a gentamicina e a tobramicina, esta é imprevisível em cepas individualizadas. Por conseguinte, são necessários testes de sensibilidade laboratorial separados.

As propriedades farmacocinéticas da tobramicina são quase idênticas às da gentamicina. A dose diária de tobramicina é de 5 a 6 mg/kg por via intramuscular ou intravenosa, divididos tradicionalmente em três quantidades iguais e administradas a cada 8 horas. A monitoração dos níveis sanguíneos na insuficiência renal é um guia essencial para a dosagem apropriada.

A tobramicina tem quase o mesmo espectro antimicrobiano que a gentamicina, com algumas exceções. A gentamicina é um pouco mais ativa contra *S. marcescens*, e a tobramicina, contra a *P. aeruginosa*; o *Enterococcus* é suscetível à gentamicina e à tobramicina, mas o *E. faecium* resiste à tobramicina. A gentamicina e a tobramicina são, por conseguinte, clinicamente intercambiáveis.

Como outros aminoglicosídeos, a tobramicina é ototóxica e nefrotóxica. A nefrotoxicidade da tobramicina pode ser um pouco menor do que a da gentamicina, mas a diferença clínica é irrelevante.

A tobramicina também é formulada em solução inalante (300 mg em 5 mL) para o tratamento das infecções respiratórias baixas por *P. aeruginosa* que complicam a fibrose cística. O fármaco é recomendado como uma dose de 300 mg, independente da idade ou do peso do paciente, para a administração duas vezes ao dia em ciclos repetidos de 28 dias sob terapia, seguidos por 28 dias sem terapia. As concentrações séricas 1 hora depois da inalação alcançam em média 1 mcg/mL; por conseguinte, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade raramente acontecem. Deve-se ter cautela quando se administra a tobramicina a pacientes com distúrbios renais, vestibulares ou auditivos preexistentes.

AMICACINA

A amicacina é um derivado semissintético da canamicina; é menos tóxica do que a molécula original (Figura 45-2). Resiste a muitas enzimas que inativam a gentamicina e a tobramicina; por conseguinte, pode ser utilizada contra alguns microrganismos resistentes aos últimos fármacos. Muitas bactérias Gram-negativas, inclusive cepas de *Proteus, Pseudomonas, Enterobacter* e *Serratia*, são inibidas por 1 a 20 mcg/mL de amicacina *in vitro*. Depois da injeção de 500 mg de amicacina a cada 12 horas (15 mg/kg/dia) por via intramuscular, os níveis máximos no soro são de 10 a 30 mcg/mL.

As cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos, inclusive cepas resistentes à estreptomicina, são geralmente suscetíveis à amicacina. As cepas resistentes à canamicina podem exibir resistência cruzada à amicacina. A dosagem de amicacina no tratamento da tuberculose é de 7,5 a 15 mg/kg/dia uma única vez ao dia ou como injeção de duas a três vezes por semana, sempre em combinação com outros fármacos aos quais o isolado é sensível.

Como todos os aminoglicosídeos, a amicacina é nefrotóxica e ototóxica (principalmente para a porção auditiva do oitavo nervo). As concentrações séricas devem ser monitoradas. As concentrações séricas máximas desejadas para um regime de dose a cada 12 horas são de 20 a 40 mcg/mL, e as concentrações mínimas devem ser mantidas entre 4 e 8 mcg/mL.

NETILMICINA

A netilmicina compartilha muitas características com a gentamicina e com a tobramicina. No entanto, a adição de um grupamento etila na posição 1-amino do anel 2-deoxiestreptamina (anel II, Figura 45-2) protege estericamente a molécula da netilmicina contra a degradação enzimática nas posições 3-amino (anel II) e 2-hidroxila (anel III). Por conseguinte, a netilmicina pode ser ativa contra algumas bactérias resistentes à gentamicina e à tobramicina.

A dosagem (5 a 7 mg/kg/dia) e as vias de administração são idênticas às da gentamicina. A netilmicina é intercambiável em grande parte com a gentamicina e com a tobramicina, mas não está mais disponível nos Estados Unidos.

NEOMICINA E CANAMICINA

A neomicina e a canamicina estão intimamente relacionadas. A **paromomicina** também é um membro deste grupo. Todas possuem propriedades similares.

Atividade antimicrobiana e resistência

Os fármacos do grupo da neomicina são ativos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e contra algumas micobactérias. Em geral, a *P. aeruginosa* e os estreptococos são resistentes. Os mecanismos de ação antibacteriana e de resistência são idênticos aos de outros aminoglicosídeos. O uso disseminado desses medicamentos na preparação intestinal para a cirurgia eletiva resultou na seleção de organismos resistentes e em alguns surtos de enterocolite em hospitais. A resistência cruzada entre a canamicina e a neomicina é completa.

Farmacocinética

Os medicamentos do grupo da neomicina são mal absorvidos a partir do trato gastrintestinal. Depois da administração oral, a flora intestinal é suprimida ou modificada, e o fármaco, excretado nas fezes. A excreção de qualquer fármaco absorvido ocorre principalmente na urina por meio da filtração glomerular.

Usos clínicos

A neomicina e a canamicina estão limitadas ao uso tópico e oral. A neomicina é muito tóxica para uso parenteral. Com o advento de aminoglicosídeos mais potentes e menos tóxicos, a administração parenteral da canamicina também foi abandonada em sua maior parte. Recentemente, demonstrou-se que a paromomicina é eficaz contra a leishmaniose visceral quando

administrada por via parenteral (ver Capítulo 52), o que talvez consista em um novo e relevante uso desse fármaco.

A. Administração tópica

As soluções contendo de 1 a 5 mg/mL são empregadas em superfícies infectadas ou injetadas nas articulações, na cavidade pleural, em espaços teciduais ou em cavidades de abscessos onde a infecção está presente. A quantidade total de medicamento assim administrada deve ser limitada a 15 mg/kg/dia porque, em doses mais elevadas, pode ser absorvido fármaco suficiente para produzir toxicidade sistêmica. Há dúvida sobre as vantagens da aplicação tópica no tratamento sistêmico da infecção ativa. As pomadas, com frequência formuladas como uma combinação de neomicina-polimixina-bacitracina, podem ser aplicadas em lesões cutâneas infectadas ou nas narinas para a supressão de estafilococos, mas, em grande parte, são ineficazes.

B. Administração oral

Na preparação para a cirurgia intestinal eletiva, administra-se 1 g de neomicina por via oral a cada 6 a 8 horas por 1 a 2 dias, normalmente combinada com 1 g de eritromicina base. Isso reduz a flora intestinal aeróbica com pouco efeito sobre os anaeróbios. Na encefalopatia hepática, a flora coliforme pode ser suprimida ao se administrar 1 g a cada 6 a 8 horas, associada à ingestão reduzida de proteína, diminuindo assim a produção de amônia. O uso da neomicina para a encefalopatia hepática foi superado em grande parte pela lactulose e por outros fármacos menos tóxicos. O uso da paromomicina no tratamento das infecções por protozoários é discutido no Capítulo 52.

Reações adversas

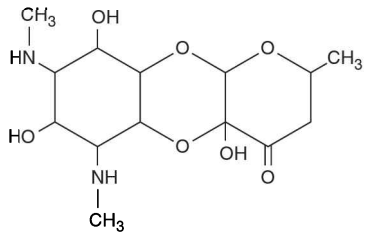
Todos os membros do grupo da neomicina possuem nefrotoxicidade e ototoxicidade significativos. A função auditiva é afetada mais do que a vestibular. A surdez aconteceu, principalmente nos adultos com função renal comprometida e elevação prolongada dos níveis de fármacos.

A absorção súbita da canamicina instilada em nível pós-operatório a partir da cavidade peritoneal (3 a 5 g) resultou em bloqueio neuromuscular semelhante ao curare e parada respiratória. O gluconato de cálcio e a neostigmina podem agir como antídotos.

Embora a hipersensibilidade não seja comum, a aplicação prolongada de pomadas com neomicina na pele e nos olhos resultou em reações alérgicas graves.

■ ESPECTINOMICINA

A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol estruturalmente relacionado com os aminoglicosídeos. Carece de aminoaçúcares e ligações glicosídicas.



Espectinomicina

A espectinomicina é ativa *in vitro* contra muitos organismos Gram-positivos e Gram-negativos, mas é usada quase unicamente como tratamento alternativo para a gonorreia resistente a fármacos ou em pacientes alérgicos à penicilina. A maioria dos isolados gonocócicos é inibida por 6 mcg/mL de espectinomicina. As cepas de gonococos podem ser resistentes à espectinomicina, porém não existe resistência cruzada com outros fármacos usados no tratamento da gonorreia. A espectinomicina é rapidamente absorvida depois da injeção intramuscular. A posologia é de 40 mg/kg, sendo a dose máxima de 2 g. Há dor no local da injeção e, ocasionalmente, febre e náuseas. A nefrotoxicidade e a anemia foram observados de maneira rara. A espectinomicina não está mais disponível nos Estados Unidos, porém talvez esteja em outros locais.

RESUMO Aminoglicosídeos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AMINOGLICOSÍDEOS E ESPECTINOMICINA				
• Gentamicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com a subunidade ribossomal 30S	Atividade bactericida contra bactérias sensíveis • efeitos sinérgicos contra bactérias Gram-positivas quando combinada com β-lactâmicos ou vancomicina • morte dependente da concentração e um efeito pós-antibiótico significativo	Sepse provocada por bactérias Gram-negativas aeróbias • atividade sinérgica na endocardite provocada por estreptococos, estafilococos e enterococos	IV • depuração renal (meia-vida de 2,5 horas) • dosagem convencional de 1,3 a 1,7 mg/kg a cada 8 horas, com níveis máximos desejados de 5 a 8 mcg/mL • níveis mínimos < 2 mcg/mL • dose única diária em 5 a 7 mg/kg igualmente efetiva e pode ter menos toxicidade do que a dosagem convencional • *Toxicidade:* Nefrotoxicidade (reversível), ototoxicidade (irreversível), bloqueio neuromuscular

- *Tobramicina: Intravenosa; mais ativa do que a gentamicina se comparada a Pseudomonas; também pode ter menos nefrotoxicidade*
- *Amicacina: Intravenosa; resistente a muitas enzimas que inativam a gentamicina e à tobramicina; doses e concentrações máximas e mínimas desejadas mais elevadas do que as da gentamicina e da tobramicina*
- *Estreptomicina: Intramuscular, a ampla resistência limita o uso a indicações específicas, como a tuberculose e a endocardite por enterococos*
- *Neomicina: Oral ou tópica; biodisponibilidade ruim; usada antes da cirurgia intestinal para diminuir a flora aeróbica; também usada para tratar a encefalopatia hepática*
- *Espectinomicina: Intramuscular; o único uso é no tratamento de infecções gonocócicas antibiótico-resistentes ou gonocócicas em pacientes alérgicos à penicilina*

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Amicacina
Parenteral: 50, 250 mg (em frascos) para injeção IM, IV

Canamicina
Parenteral: 500, 1000 mg para injeção IM, IV; 75 mg para injeção pediátrica

Estreptomicina
Parenteral: 400 mg;mL para injeção IM

Gentamicina
Parenteral: frascos de 10, 40 mg/mL para injeção IM, IV

Neomicina
Oral: comprimidos de 500 mg

Paromomicina
Oral: cápsulas de 250 mg

Tobramicina
Parenteral: 10, 40 mg/mL para injeção IM, IV; pó para reconstituição para injeção
Solução para inalação: 300 mg em 5 mL de solução de cloreto de sódio

REFERÊNCIAS

Busse H-J, Wöstmann C, Bakker EP: The bactericidal action of streptomycin: Membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. J Gen Microbiol 1992;138:551.

Cheer SM, Waugh J, Noble S: Inhaled tobramycin (TOBI): A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. Drugs 2003;63:2501.

Contopoulos-Ioannidis DG et al.: Extended-interval aminoglycoside administration for children: A meta-analysis. Pediatrics 2004;114:111.

Kaye D: Current use for old antibacterial agents: Polymyxins, rifampin, and aminoglycosides. Infect Dis Clin North Am 2004;18:669.

Le T, Bayer AS: Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003;36:615.

Olsen KM et al.: Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. Crit Care Med 2004; 32:1678.

Pappas G et al.: Brucellosis. N Engl J Med 2005;352:2325.

Paul M et al.: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004;328:668.

Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1111.

Poole K: Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:479.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta função renal normal e, assim, qualifica-se para a dosagem única diária. A tobramicina poderia ser administrada como uma única injeção diária na dose de 350 a 490 mg (5 a 7 mg/kg). Um nível sérico entre 1,5 e 6 mcg/mL medido 8 horas depois da infusão correlaciona-se com um nível mínimo apropriado. De forma alternativa, a mesma dose diária total poderia ser dividida e administrada a cada 8 horas, conforme uma estratégia de dosagem convencional. Com a dosagem convencional, as concentrações máxima e mínima devem ser monitoradas, ficando a máxima desejada entre 5 e 10 mcg/mL e a mínima desejada em menos de 2 mcg/mL.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

46

Sulfonamidas, trimetoprima e quinolonas

Daniel H. Deck, Pharm.D. e Lisa G. Winston, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 59 anos de idade procura atendimento médico com uma história de micção frequente e dolorosa há 4 dias. Ela teve febre, calafrios e dor no flanco durante os últimos 2 dias. O médico a aconselhou a procurar imediatamente uma clínica para avaliação. Na clínica, a paciente está febril (38,5°C), porém estável, e diz que não apresenta náuseas ou vômitos. Seu teste de urina em fita é positivo para a esterase leucocitária. São prescritos exame de urina (elementos anormais e sedimento [EAS]) e urinocultura. Sua história médica pregressa é significativa, pois apresenta três infecções urinárias no último ano. Cada episódio não teve complicações, foi tratado com sulfametoxazol-trimetoprima e resolvido de imediato. A paciente também apresenta osteoporose, para a qual toma um suplemento de cálcio diário. Opta-se pelo tratamento com antibióticos orais para uma infecção complicada de trato urinário, com acompanhamento rigoroso. Diante da história dessa paciente, qual antibiótico seria razoável escolher? Dependendo da escolha do antibiótico, existem interações medicamentosas potenciais?

■ FÁRMACOS ANTIFOLATO

SULFONAMIDAS

Química

As fórmulas básicas das sulfonamidas e sua semelhança estrutural com o ácido *p*-aminobenzoico (PABA) são demonstradas na Figura 46-1. As sulfonamidas com propriedades físicas, químicas, farmacológicas e antibacterianas diversas são produzidas ao se acoplarem substitutos ao grupamento amido ($-SO_2-NH-R$) ou amino ($-NH_2$) do núcleo da sulfanilamida. As sulfonamidas tendem a ser muito mais solúveis em pH alcalino do que no ácido. A maior parte delas pode ser preparada como sais de sódio, os quais são empregados para a administração intravenosa.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

Os organismos sensíveis à sulfonamida, diferentemente dos mamíferos, não podem utilizar o folato exógeno, mas devem sintetizá-lo a partir do PABA. Esta via (Figura 46-2) é, assim, essencial para a produção de purinas e para a síntese do ácido nucleico. Como análogos estruturais do PABA, as sulfonamidas inibem a di-hidropteroato sintetase e a produção de folato. As sulfonamidas inibem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Nocardia* sp., *Chlamydia trachomatis* e alguns protozoários. Algumas bactérias entéricas, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, Salmonella, Shigella* e *Enterobacter* sp., também são inibidas. É interessante notar que as riquétsias não são inibidas por sulfonamidas, mas, em vez disso, têm seu crescimento estimulado. A atividade é pobre contra anaeróbios. A *Pseudomonas aeruginosa* exibe resistência intrínseca aos antibióticos do tipo sulfonamida.

A combinação de uma sulfonamida com um inibidor da di-hidrofolato redutase (trimetoprima ou pirimetamina) proporciona atividade sinérgica por causa da inibição sequencial da síntese do folato (Figura 46-2).

Resistência

As células de mamíferos (e de algumas bactérias) carecem das enzimas necessárias à síntese de folato a partir do PABA e dependem de fontes exógenas de folato; por conseguinte, não são sensíveis às sulfonamidas. A resistência à sulfonamida pode acontecer em consequência de mutações que (1) provocam a produção excessiva de PABA, (2) causam a produção

* Os autores agradecem ao Dr. Henry F. Chambers, autor deste capítulo em edições anteriores, por sua inestimável contribuição.

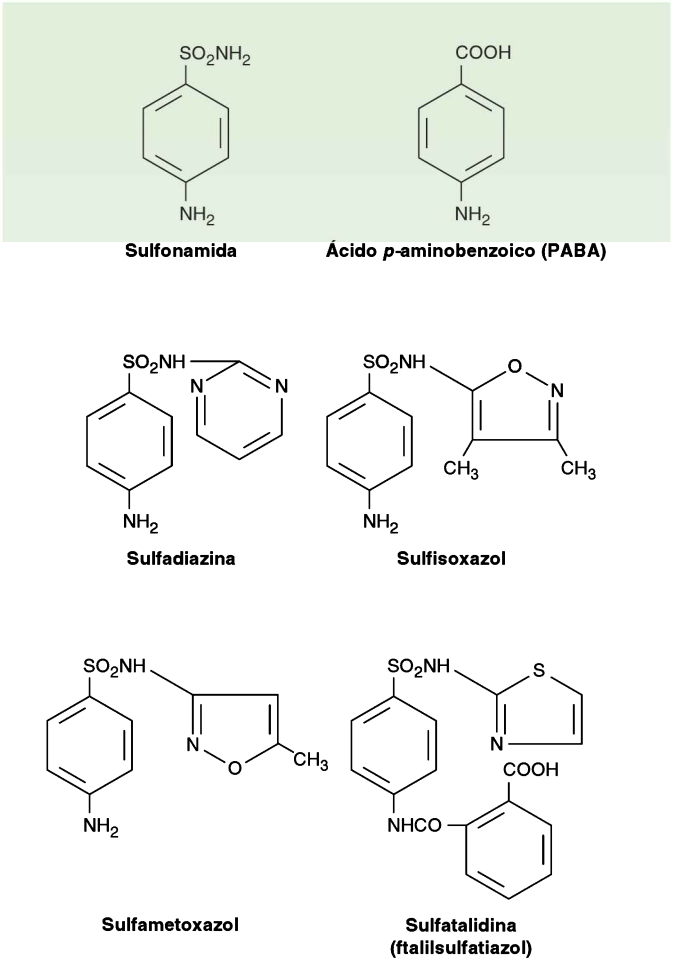


FIGURA 46-1 Estruturas de algumas sulfonamidas e do ácido *p*-aminobenzoico.

de uma enzima sintetizadora de ácido fólico que possui baixa afinidade com sulfonamidas, ou (3) comprometem a permeabilidade à sulfonamida. A di-hidropteroato sintetase de baixa afinidade com a sulfonamida é codificada em um plasmídeo, o qual é transmissível e pode se disseminar com rapidez e de maneira ampla. Os mutantes com di-hidropteroato sintetase resistente à sulfonamida também podem aparecer sob pressão seletiva.

Farmacocinética

As sulfonamidas podem ser divididas em três grupos principais: (1) orais absorvíveis; (2) orais não absorvíveis; (3) tópicas. As sulfonamidas orais absorvíveis classificam-se como de ação curta, intermediária ou longa com base em suas meias-vidas (Tabela 46-1). São absorvidas a partir do estômago e do intestino delgado e amplamente distribuídas para os tecidos e líquidos orgânicos (inclusive para o sistema nervoso central e para o líquido cerebrospinal), placenta e feto. A ligação com a proteína varia de 20 a mais de 90%. As concentrações terapêuticas estão na faixa de 40 a 100 mcg/mL de sangue. Em geral, os níveis sanguíneos alcançam o máximo em 2 a 6 horas depois da administração oral.

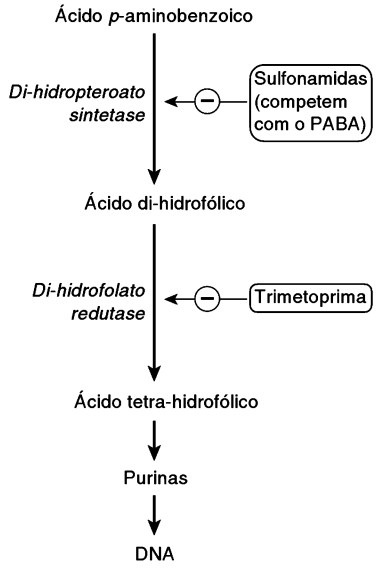


FIGURA 46-2 Ações das sulfonamidas e trimetoprima.

Uma parcela do fármaco absorvido é acetilada ou glicuronizada no fígado. As sulfonamidas e os metabólitos inativos são, então, excretados na urina, principalmente por meio da filtração glomerular. Na insuficiência renal significativa, a dosagem da sulfonamida deve ser reduzida.

TABELA 46-1 Propriedades farmacocinéticas de algumas sulfonamidas e pirimidinas

Fármaco	Meia-vida	Absorção oral
Sulfonamidas		
Sulfacitina	Curta	Imediata (níveis máximos em 1-4 horas)
Sulfisoxazol	Curta (6 horas)	Imediata
Sulfametizol	Curta (9 horas)	Imediata
Sulfadiazina	Intermediária (10-17 horas)	Lenta (níveis máximos em 4-8 horas)
Sulfametoxazol	Intermediária (10-12 horas)	Lenta
Sulfapiridina	Intermediária (17 horas)	Lenta
Sulfadoxina	Longa (7-9 dias)	Intermediária
Pirimidinas		
Trimetoprima	Intermediária (11 horas)	Imediata
Pirimetamina	Longa (4-6 dias)	Imediata

Usos clínicos

As sulfonamidas raramente são empregadas como agentes isolados. Hoje, encontra-se resistência em muitas cepas de espécies originalmente sensíveis, inclusive meningococos, pneumococos, estreptococos, estafilococos e gonococos. A combinação em doses fixas de sulfametoxazol-trimetoprima é o fármaco de escolha para infecções como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (originalmente *P. carinii*), toxoplasmose, nocardiose e, ocasionalmente, outras infecções bacterianas.

A. Agentes orais absorvíveis

O sulfisoxazol e o sulfametoxazol são agentes de ação curta a média utilizados quase exclusivamente no tratamento de infecções do trato urinário. A dosagem utilizada em adultos é de 1 g de sulfisoxazol, 4 vezes ao dia, ou de 1 g de sulfametoxazol, 2 ou 3 vezes ao dia.

A sulfadiazina combinada com a pirimetamina constitui a terapia de primeira linha no tratamento da toxoplasmose aguda. A combinação da sulfadiazina com a pirimetamina, um potente inibidor da di-hidrofolato redutase, é sinérgica porque tais fármacos bloqueiam etapas sequenciais da via de síntese de folato (Figura 46-2). A dosagem de sulfadiazina é de 1 g 4 vezes ao dia, com a pirimetamina administrada como uma dose de ataque de 75 mg seguida por uma dose única diária de 25 mg. O ácido folínico, 10 mg por via oral ao dia, também deve ser administrado para minimizar a supressão da medula óssea.

A sulfadoxina é a única sulfonamida de ação longa atualmente disponível nos Estados Unidos e apenas como uma formulação de combinação com a pirimetamina, um agente de segunda linha no tratamento da malária (ver Capítulo 52).

B. Agentes orais não absorvíveis

A sulfassalazina (salicilazossulfapiridina) é utilizada no tratamento de colite ulcerativa, enterite e outras doenças inflamatórias intestinais (ver Capítulo 62).

C. Agentes tópicos

A pomada ou a solução oftálmica de sulfacetamida sódica é efetiva no tratamento da conjuntivite bacteriana e como terapia auxiliar para o tracoma. Outra sulfonamida, o acetato de mafenida, é usada topicamente, porém pode ser absorvida a partir de locais de queimadura. O fármaco e seu principal metabólito inibem a anidrase carbônica e podem causar acidose metabólica, um efeito colateral que limita sua utilização. A sulfadiazina de prata é uma sulfonamida tópica muito menos tóxica e preferida à mafenida para a prevenção da infecção de queimaduras.

Reações adversas

Considera-se que todas as sulfonamidas, inclusive sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxido e agentes hipoglicemiantes do tipo sulfonilureia, exibem alergenicidade cruzada parcial. Contudo, não há muitas evidências disso. Os efeitos colaterais mais comuns são febre, erupções cutâneas, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade, urticária, náuseas, vômitos, diarreia e dificuldades em relação ao trato urinário (ver adiante). A síndrome de Stevens-Johnson, embora relativamente incomum (menos de 1% das séries de tratamento), é um tipo de particular gravidade e potencial fatalidade de erupção de mucosas e da pele associada ao uso de sulfonamida. Os outros efeitos indesejáveis incluem estomatite, conjuntivite, artrite, distúrbios hematopoiéticos (ver adiante), hepatite e, raramente, poliarterite nodosa e psicose.

A. Distúrbios do trato urinário

As sulfonamidas podem precipitar-se na urina, em especial em pH neutro ou ácido, produzindo cristalúria, hematúria ou, até mesmo, obstrução. Isso raramente é um problema com as sulfonamidas mais solúveis (p. ex., sulfisoxazol). A sulfadiazina pode provocar cristalúria quando administrada em grandes doses, sobretudo se a ingesta hídrica é deficiente. A cristalúria é tratada por meio da administração de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina e líquidos, a fim de aumentar o fluxo urinário. As sulfonamidas também foram implicadas em diversos tipos de nefrose e na nefrite alérgica.

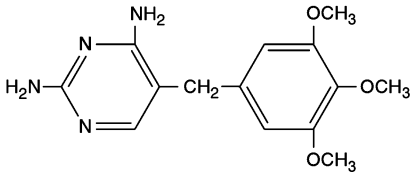
B. Distúrbios hematopoiéticos

As sulfonamidas podem provocar anemia hemolítica ou aplástica, granulocitopenia, trombocitopenia ou reações leucemoides. As sulfonamidas podem provocar reações hemolíticas em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. As sulfonamidas administradas próximo ao final da gestação aumentam o risco de kernicterus em neonatos.

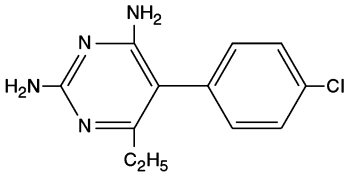
TRIMETOPRIMA E MISTURAS DE SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA

Mecanismo de ação

A trimetoprima, uma trimetoxibenzilpirimidina, inibe seletivamente a ácido di-hidrofólico redutase, a qual converte o ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico, uma etapa que conduz à síntese de purinas e, por fim, ao DNA (Figura 46-2). A trimetoprima é cerca de 50.000 vezes menos eficiente na inibição da ácido di-hidrofólico redutase de mamíferos. A pirimetamina, outra benzilpirimidina, inibe seletivamente a ácido di-hidrofólico redutase de protozoários em comparação com aquela das células de mamíferos. Conforme notado, a trimetoprima ou a pirimetamina combinadas a uma sulfonamida bloqueiam etapas sequenciais na síntese do folato, resultando em acentuado aumento (sinergismo) da atividade de ambos os fármacos. Com frequência, a combinação é bactericida em comparação com a atividade bacteriostática de uma sulfonamida isolada.



Trimetoprima



Pirimetamina

Resistência

A resistência à trimetoprima pode resultar da permeabilidade celular reduzida, da produção excessiva da di-hidrofolato redutase ou da produção de uma redutase alterada com ligação reduzida ao fármaco. A resistência pode surgir por meio de mutação, embora, mais comumente, origine-se de di-hidrofolato redutases resistentes à trimetoprima codificadas por plasmídeo. As enzimas resistentes podem ser codificadas dentro de transposons em plasmídeos conjugados que exibem uma ampla gama de hospedeiros, contribuindo para a disseminação rápida e ampla da resistência à trimetoprima entre inúmeras espécies bacterianas.

Farmacocinética

Em geral, a trimetoprima é administrada por via oral, isoladamente ou em combinação com o sulfametoxazol, o qual possui uma meia-vida similar. O sulfametoxazol-trimetoprima também pode ser fornecido por via intravenosa. A trimetoprima é bem absorvida a partir do intestino e se distribui amplamente nos líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal.

Como a trimetoprima é mais lipossolúvel do que o sulfametoxazol, ela apresenta maior volume de distribuição do que o último fármaco. Portanto, quando 1 parte de trimetoprima é administrada com 5 partes de sulfametoxazol (a proporção na formulação), as concentrações plasmáticas máximas estão na proporção de 1:20, a qual é ótima para os efeitos combinados desses fármacos *in vitro*. Cerca de 30 a 50% da sulfonamida e 50 a 60% da trimetoprima (ou de seus respectivos metabólitos) são excretados na urina em 24 horas. A dose deve ser reduzida pela metade em pacientes com depuração da creatinina de 15 a 30 mL/min.

A trimetoprima (uma base fraca) concentra-se no líquido prostático e no vaginal, os quais são mais ácidos do que o plasma. Por conseguinte, possui mais atividade antibacteriana nos líquidos prostático e vaginal do que muitos outros antibióticos.

Usos clínicos

A. Trimetoprima oral

A trimetoprima pode ser fornecida isoladamente (100 mg, 2 vezes/dia) nas infecções agudas do trato urinário. Muitos organismos adquiridos na comunidade são sensíveis a altas concentrações encontradas na urina (200 a 600 mcg/mL).

B. Sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) oral

Uma combinação de sulfametoxazol-trimetoprima é o tratamento efetivo para uma ampla variedade de infecções, inclusive pneumonia por *P. jiroveci*, shigelose, infecções sistêmicas por salmonela, infecções do trato urinário, prostatite e algumas infecções por micobactérias não tuberculosas. Ela é ativa contra a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*, tanto sensíveis quanto resistentes à meticilina, e contra patógenos do trato respiratório, como pneumococo, *Haemophilus* sp., *Moraxella catarrhalis* e *K. pneumoniae* (mas não *Mycoplasma pneumoniae*). No entanto, a prevalência crescente de cepas de *E. coli* (até 30% ou mais) e pneumococos resistentes a sulfametoxazol-trimetoprima deve ser considerada antes de se usar esta combinação para a terapia empírica de infecções do trato urinário superior ou de pneumonia.

Um comprimido de força dupla (cada comprimido contém 160 mg de trimetoprima mais 800 mg de sulfametoxazol) administrado a cada 12 horas é o tratamento efetivo para infecções do trato urinário e prostatite. Metade do comprimido comum (força simples), administrado três vezes por semana durante muitos meses, pode servir como profilaxia nas infecções recorrentes do trato urinário de algumas mulheres. Um comprimido de força dupla a cada 12 horas constitui o tratamento efetivo para as infecções provocadas por cepas sensíveis de Shigella e Salmonella. A dose para crianças tratadas para a shigelose, infecção do trato urinário ou otite média é de 8 mg/kg de trimetoprima e de 40 mg/kg de sulfametoxazol a cada 12 horas.

As infecções por *P. jiroveci* e por alguns outros patógenos podem ser tratadas por via oral com altas doses da combinação (dosadas com base no componente trimetoprima em 15 a 20 mg/kg/dia) ou podem ser prevenidas em pacientes imunossuprimidos pela utilização de um comprimido de força dupla diariamente ou três vezes por semana.

C. Sulfametoxazol-trimetoprima intravenoso

Uma solução da mistura contendo 80 mg de trimetoprima mais 400 mg de sulfametoxazol por 5 mL diluídos em 125 mL de glicose a 5% em água pode ser administrada por infusão intravenosa durante 60 a 90 minutos. É o agente de escolha no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis* moderadamente grave a grave. Pode ser usado na sepse por bactérias Gram-negativas, inclusive aquela provocada por algumas espécies resistentes a diversos fármacos, como *Enterobacter* e *Serratia*; na shigelose; na febre tifoide ou na infecção do trato urinário provocada por um organismo sensível quando o paciente é incapaz de tomar o fármaco por via oral. A dosagem é de 10 a 20 mg/kg/dia do componente trimetoprima.

D. Pirimetamina oral com sulfonamida

A pirimetamina e a sulfadiazina têm sido utilizadas no tratamento da leishmaniose e da toxoplasmose. Na malária, emprega-se a combinação de pirimetamina com sulfadoxina (ver Capítulo 52).

Efeitos colaterais

A trimetoprima produz os efeitos colaterais previsíveis de um fármaco antifolato, em especial anemia megaloblástica, leucopenia e granulocitopenia. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima pode provocar todas as reações indesejadas associadas às sulfonamidas. Ocasionalmente, também acontecem náuseas e vômitos, febre medicamentosa, vasculite, comprometimento renal e transtornos do sistema nervoso central. Os pacientes com Aids e pneumonia por *Pneumocystis* apresentam uma frequência particularmente elevada de reações indesejadas a sulfametoxazol-trimetoprima, sobretudo febre, exantemas, leucopenia, diarreia, elevações das aminotransferases hepáticas, hiperpotassemia e hiponatremia.

■ INIBIDORES DA DNA-GIRASE

FLUOROQUINOLONAS

As quinolonas importantes são análogos fluorados sintéticos do ácido nalidíxico (Figura 46-3). São ativas contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

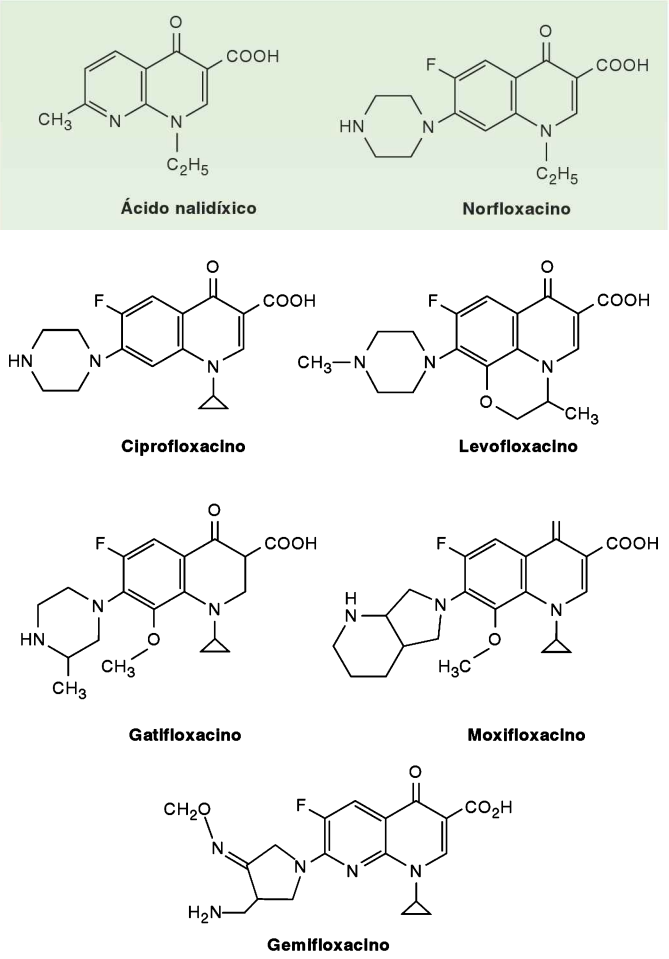


FIGURA 46-3 Estruturas do ácido nalidíxico e algumas fluoroquinolonas.

Mecanismo de ação

As quinolonas bloqueiam a síntese do DNA bacteriano ao inibirem a topoisomerase II (DNA-girase) bacteriana e a topoisomerase IV. A inibição da DNA-girase impede o relaxamento do DNA positivamente superespiralado, o que é necessário para a transcrição e replicação normais. A inibição da topoisomerase IV interfere na separação do DNA cromossomial replicado nas respectivas células filhas durante a divisão celular.

Atividade antibacteriana

As primeiras quinolonas, como o ácido nalidíxico, não alcançavam níveis antibacterianos sistêmicos e eram úteis apenas no tratamento das infecções do trato urinário inferior. Os derivados fluorados (ciprofloxacino, levofloxacino e outros; Figura 46-3 e Tabela 46-2) melhoraram muito a atividade antibacteriana em comparação com o ácido nalidíxico e alcançaram níveis bactericidas no sangue e nos tecidos.

As fluoroquinolonas foram originalmente desenvolvidas por causa de sua excelente atividade contra bactérias aeróbias Gram-negativas, mas tinham atividade limitada contra organismos Gram-positivos. Vários agentes mais modernos têm atividade melhorada contra cocos Gram-positivos. Esta atividade relativa contra espécies Gram-negativas *versus* Gram-positivas é útil na classificação dos agentes. O norfloxacino é a fluoroquinolona com atividade mínima contra organismos Gram-negativos e Gram-positivos, com concentrações inibitórias mínimas (MICs) quatro a oito vezes maiores do que as do ciprofloxacino. O ciprofloxacino, o enoxacino, o lomefloxacino, o levofloxacino, o ofloxacino e o pefloxacino compreendem um segundo grupo de agentes semelhantes que possuem excelente atividade Gram-negativa e atividade moderada a boa contra bactérias Gram-positivas. As concentrações inibitórias mínimas para cocos e bacilos Gram-negativos, inclusive *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Haemophilus* sp., e *Campylobacter jejuni*, são de 1 a 2 mcg/mL, com frequência inferiores a isso. Em geral, as cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina são suscetíveis a fluoroquinolonas, mas as cepas de estafilococos resistentes à meticilina, em geral, não o são. Os estreptococos e os enterococos tendem a ser menos sensíveis do que os estafilococos, limitando a eficácia das fluoroquinolonas nas infecções provocadas por tais organismos. O ciprofloxacino é o agente mais ativo do grupo contra organismos Gram-negativos, em particular contra a *P. aeruginosa*. O levofloxacino, o L-isômero do ofloxacino, apresenta atividade superior contra os organismos Gram-positivos, inclusive o *Streptococcus pneumoniae*.

O gatifloxacino, o gemifloxacino e o moxifloxacino constituem um terceiro grupo de fluoroquinolonas com atividade melhorada contra organismos Gram-positivos, principalmente o *S. pneumoniae* e alguns estafilococos. O gemifloxacino é ativo *in vitro* contra cepas de *S. pneumoniae* ciprofloxacino-resistentes, porém a eficácia *in vivo* ainda não foi comprovada. Embora as MICs desses agentes contra os estafilococos sejam inferiores às do ciprofloxacino (e dos outros compostos mencionados no parágrafo anterior), não se sabe se a atividade aumentada é suficiente para permitir o uso de tais agentes no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes ao ciprofloxacino. Em geral, nenhum dos agentes é tão ativo quanto o ciprofloxacino contra organismos Gram-negativos. As fluoroquinolonas também são ativas contra agentes da pneumonia atípica (p. ex., micoplasmas e clamídias) e contra patógenos intracelulares, como *Legionella pneumophila*, e algumas micobactérias, inclusive *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium* complexo. O moxifloxacino também apresenta atividade discreta contra bactérias anaeróbias. Por causa da toxicidade, o gatifloxacino não está mais disponível nos Estados Unidos.

Resistência

Durante a terapia com fluoroquinolona, os organismos resistentes surgem em cerca de um cada 10^7 a 10^9 organismos, em especial entre estafilococos, *P. aeruginosa* e *Serratia marcescens*. A resistência se deve a uma ou mais mutações puntiformes na região de ligação da quinolona na enzima-alvo ou a uma mudança na permeabilidade do organismo. No entanto, isso não contribui para a relativa facilidade com a qual a resistência se desenvolve em bactérias muito suscetíveis. Recentemente, foram descritos dois tipos de resistência mediada por plasmídeo. O primeiro tipo utiliza as proteínas Qnr, as quais protegem a DNA-girase contra as fluoroquinolonas. O segundo é uma variante de uma aminoglicosídeo-acetiltransferase capaz de modificar o ciprofloxacino. Ambos os mecanismos conferem resistência de baixo nível, a qual pode facilitar a mutação puntiforme que confere a resistência de alto nível. A resistência a uma fluoroquinolona, principalmente quando esta é de alto nível, confere, em geral, resistência cruzada a todos os outros membros da classe.

TABELA 46-2 Propriedades farmacocinéticas de algumas fluoroquinolonas

Fármaco	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade oral (%)	Concentração sérica máxima (mcg/mL)	Dose oral (mg)	Via de excreção primária
Ciprofloxacino	3-5	70	2,4	500	Renal
Gatifloxacino	8	98	3,4	400	Renal
Gemifloxacino	8	70	1,6	320	Renal e não renal
Levofloxacino	5-7	95	5,7	500	Renal
Lomefloxacino	8	95	2,8	400	Renal
Moxifloxacino	9-10	> 85	3,1	400	Não renal
Norfloxacino	3,5-5	80	1,5	400	Renal
Ofloxacino	5-7	95	2,9	400	Renal

Farmacocinética

Depois da administração oral, as fluoroquinolonas são bem absorvidas (biodisponibilidade de 80 a 95%) e se distribuem amplamente nos líquidos e tecidos orgânicos (Tabela 46-2). As meias-vidas séricas variam de 3 a 10 horas. As meias-vidas relativamente longas do levofloxacino, do gemifloxacino, do gatifloxacino e do moxifloxacino permitem a dose única diária. A absorção oral é prejudicada por cátions bivalentes e trivalentes, inclusive aqueles nos antiácidos. Portanto, as fluoroquinolonas orais devem ser fornecidas 2 horas antes ou 4 horas depois de qualquer produto portador desses cátions. As concentrações séricas do fármaco administrado por via intravenosa assemelham-se às do fármaco administrado por via oral. A maioria das fluoroquinolonas é eliminada por mecanismos renais, quer secreção tubular, quer filtração glomerular (Tabela 46-2). O ajuste de dose se faz necessário para os pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min, e o ajuste exato depende do grau de comprometimento renal e da fluoroquinolona específica a ser utilizada. O ajuste de dose na insuficiência renal não é necessário quando se usa moxifloxacino. As fluoroquinolonas depuradas por via não renal estão relativamente contraindicadas nos pacientes com insuficiência hepática.

Usos clínicos

As fluoroquinolonas (com exceção do moxifloxacino, o qual alcança níveis urinários relativamente baixos) são efetivas no tratamento de infecções do trato urinário provocadas por muitos organismos, inclusive *P. aeruginosa*. Esses agentes também são efetivos no tratamento de diarreia bacteriana causada por *Shigella, Salmonella, E. coli* toxigênica e *Campylobacter*. As fluoroquinolonas (excetuando-se o norfloxacino, que não alcança concentrações sistêmicas adequadas) foram utilizadas em infecções dos tecidos moles, ossos e articulações, bem como em infecções do trato respiratório e intra-abdominais, englobando aquelas provocadas por organismos resistentes a diversos fármacos como *Pseudomonas* e *Enterobacter*. O ciprofloxacino é um fármaco de escolha para a profilaxia e para o tratamento do antraz, embora as fluoroquinolonas mais modernas sejam ativas *in vitro* e muito provavelmente *in vivo*.

O ciprofloxacino e o levofloxacino não são mais recomendados para o tratamento da infecção gonocócica nos Estados Unidos, pois, atualmente, a resistência é comum. Contudo, ambos os fármacos são efetivos no tratamento da uretrite ou cervicite por clamídia. O ciprofloxacino, o levofloxacino ou o moxifloxacino são ocasionalmente utilizados no tratamento da tuberculose e de infecções por micobactérias atípicas. Esses agentes podem ser adequados à erradicação de meningococos a partir de portadores ou à profilaxia da infecção em pacientes neutropênicos com câncer.

Com suas atividades aumentadas contra Gram-positivos e agentes de pneumonia atípica (clamídias, *Mycoplasma* e *Legionella*), o levofloxacino, o gatifloxacino, o gemifloxacino e o moxifloxacino — as chamadas fluoroquinolonas respiratórias — são efetivos e empregados cada vez mais no tratamento de infecções dos tratos respiratórios superior e inferior.

Efeitos colaterais

Em geral, as fluoroquinolonas são bem toleradas. Os efeitos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. Ocasionalmente, desenvolve-se cefaleia, tontura, insônia, exantemas cutâneos ou provas de função hepática anormais. A fotossensibilidade foi reportada com o lomefloxacino e com o pefloxacino. O prolongamento do QT_c pode acontecer com o uso de gatifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino e moxifloxacino, os quais devem ser evitados ou utilizados com cautela nos pacientes que apresentam tal prolongamento ou hipopotassemia não corrigida; naqueles que recebem agentes antiarrítmicos de classe IA (p. ex., quinidina ou procainamida) ou da classe III (sotalol, ibutilida, amiodarona); nos que recebem outros agentes conhecidos por aumentarem o intervalo QT_c (p. ex., eritromicina, antidepressivos tricíclicos). O gatifloxacino foi associado à hiperglicemia em pacientes diabéticos e à hipoglicemia em pacientes que também recebem agentes hipoglicemiantes orais. Por causa desses efeitos graves (inclusive algumas fatalidades), o gatifloxacino foi retirado do mercado nos Estados Unidos em 2006, mas talvez esteja disponível em outros locais.

As fluoroquinolonas podem comprometer a cartilagem em crescimento e provocar artropatia. Por isso, não se costuma recomendar tais fármacos a pacientes menores de 18 anos. No entanto, a artropatia é reversível, e há um consenso crescente de que as fluoroquinolonas podem ser utilizadas em crianças em alguns casos (p. ex., no tratamento das infecções por pseudomonas em pacientes com fibrose cística). A tendinite, uma rara complicação reportada em adultos, é potencialmente mais grave por causa do risco de ruptura do tendão. Os fatores de risco de tendinite incluem idade avançada, insuficiência renal e uso concomitante de esteroide. As fluoroquinolonas devem ser evitadas durante a gravidez na ausência de dados específicos que documentem sua segurança.

RESUMO Sulfonamidas, trimetoprima e fluoroquinolonas

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DO FOLATO				
• Sulfametoxazol-trimetoprima	A combinação sinérgica de antagonistas do folato bloqueia a produção de purina e a síntese de ácido nucleico	Atividade contra bactérias suscetíveis	Infecções do trato urinário • pneumonia por *P. jiroveci* • toxoplasmose • nocardiose	Oral, IV • depuração renal (meia-vida de 8 h) • dosado a cada 8 a 12 horas • formulado em uma proporção de 5:1 para o sulfametoxazol em relação a trimetoprima • *Toxicidade:* Exantemas, febre, hiperpotassemia

- *Sulfisoxazol: Oral; usado apenas para infecções do trato urinário inferior*
- *Sulfadiazina: Oral; terapia de primeira linha para toxoplasmose quando combinada com a pirimetamina*
- *Trimetoprima: Oral; Usado apenas para infecções do trato urinário inferior; pode ser prescrita com segurança para pacientes com alergia à sulfonamida*
- *Pirimetamina: Oral; terapia de primeira linha para a toxoplasmose quando combinada à sulfadiazina; administrar concomitantemente com a leucovorina para limitar a toxicidade da medula óssea*
- *Pirimetamina-sulfadiazina: Oral; tratamento de segunda linha para malária*

FLUOROQUINOLONAS				
• Ciprofloxacino	Inibe a replicação do DNA ao se ligar com a DNA-girase e com a topoisomerase IV	Atividade contra bactérias sensíveis	Infecções do trato urinário • gastrenterite • osteomielite • antraz	Oral, IV • depuração mista (meia-vida de 4 horas) • administrado a cada 12 horas • os cátions bivalentes e trivalentes comprometem a absorção oral • *Toxicidade:* Desconforto gastrintestinal, neurotoxicidade, tendinite

- *Ofloxacino: Oral; apresenta farmacocinética e farmacodinâmica melhoradas; o uso é limitado a infecções do trato urinário, uretrite e cervicite não gonocócica*
- *Levofloxacino: Oral, IV; L-isômero do ofloxacino; dose única diária; depuração renal; a fluoroquinolona "respiratória" com atividade melhorada contra o pneumococo*
- *Moxifloxacino: Oral, IV; fluoroquinolona "respiratória"; dose única diária; atividade melhorada contra anaeróbios e* M. tuberculosis*; a depuração hepática resulta em níveis urinários menores, de modo que não se recomenda o uso nas infecções do trato urinário*
- *Gemifloxacino: Oral; fluoroquinolona "respiratória"*

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



SULFONAMIDAS PARA FINS GERAIS

Sulfadiazina
Oral: comprimidos de 500 mg

Sulfisoxazol
Oral: comprimidos de 500 mg; xarope com 500 mg/5 mL

SULFONAMIDAS PARA APLICAÇÕES ESPECIAIS

Mafenida
Tópico: creme com 85 mg/g; solução a 5%

Sulfadiazina de prata
Tópico: creme com 10 mg/g

Sulfacetamida sódica
Oftálmico: soluções a 1, 10, 15, 30%; pomada a 10%

TRIMETOPRIMA

Trimetoprima
Oral: comprimidos de 100, 200 mg

Sulfametoxazol-trimetoprima [cotrimoxazol, SMZ-TMP]
Oral: 80 mg de trimetoprima + 400 mg de sulfametoxazol por comprimido de força simples; 160 mg de trimetoprima + 800 mg de sulfametoxazol por comprimido de força duplicada; suspensão com 40 mg de trimetoprima e 200 mg de sulfametoxazol por 5 mL

PIRIMETAMINA

Pirimetamina
Oral: comprimidos de 25 mg

Pirimetamina-sulfadoxina
Oral: 25 mg de pirimetamina + 500 mg de sulfadoxina por comprimido

QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS

Ciprofloxacino
Oftálmico: solução de 3 mg/mL; pomada de 3,3 mg/g
Oral: comprimidos de 100, 250, 500, 750 mg; comprimidos de liberação expandida de 500, 1.000 mg; suspensão com 50 e 100 mg/mL
Parenteral: 10 mg/mL para a infusão IV

Gemifloxacino
Oral: comprimido de 320 mg

Levofloxacino
Oftálmico: solução de 5 mg/mL
Oral: comprimidos de 250, 500, 750 mg; solução de 25 mg/mL
Parenteral: 5 e 25 mg/mL para injeção IV

Lomefloxacino
Oral: comprimidos de 400 mg

Moxifloxacino
Oral: comprimidos de 400 mg
Parenteral: 400 mg em bolsa IV

Norfloxacino
Oral: comprimidos de 400 mg

Ofloxacino
Auditivo: solução a 0,3%
Oftálmico: solução de 3 mg/mL
Oral: comprimidos de 200, 300 e 400 mg

REFERÊNCIAS

Davidson R et al.: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747.

Frothingham R: Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacotherapy 2001;21:1468.

Keating GM, Scott LJ: Moxifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2004;64:2347.

Mandell LA et al.: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003;37:1405.

Mwenya DM et al.: Impact of cotrimoxazole on carriage and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in HIV-infected children in Zambia. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3756

Nouira S et al.: Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2010;51:143.

Robicsek A et al.: The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet ID 2006;6:629.

Scheld WM: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003;9:1.

Schmitz GR et al.: Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Ann Emerg Med 2010;56:283.

Strom BL et al.: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 2003;349:1628.

Talan DA et al.: Prevalence of and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *E. coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. Clin Infect Dis 2008; 47:1150.

Yoo BK et al.: Gemifloxacin: A new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. Ann Pharmacother 2004;38:1226.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Uma fluoroquinolona que alcança bons níveis urinários (ciprofloxacino ou levofloxacino) seria uma escolha razoável para o tratamento empírico da infecção complicada do trato urinário da paciente. Sua recente exposição a múltiplas séries de sulfametoxazol-trimetoprima aumenta suas chances de infecção do trato urinário por um isolado resistente a este antibiótico, tornando a associação sulfametoxazol-trimetoprima uma escolha ruim. A paciente deve receber orientação para tomar fluoroquinolona 2 horas antes ou 4 horas depois de seu suplemento de cálcio, pois os cátions bivalentes e trivalentes podem comprometer de maneira significativa a absorção das fluoroquinolonas orais.

CAPÍTULO

47

Fármacos antimicrobacterianos

Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Um homem desabrigado de 45 anos de idade procura a emergência hospitalar queixando-se de que há 2 meses tem fadiga, perda de peso (10 kg), febres, sudorese noturna e tosse produtiva. Atualmente, ele vive nas ruas, mas passou um período em abrigos para desabrigados e esteve na prisão durante alguns dias. O paciente relata ingerir 800 a 1.200 mL de aguardente por dia durante os últimos 15 anos e reporta uma história de uso de drogas intravenosas. Na emergência, uma radiografia de tórax mostra um infiltrado apical direito. Diante da alta suspeita de tuberculose pulmonar, o paciente é colocado em isolamento respiratório. O primeiro esfregaço de escarro mostra muitos bacilos ácido resistentes, e um teste rápido quanto à presença de anticorpo de HIV apresenta resultado positivo. Quais fármacos devem ser iniciados para o tratamento da suposta tuberculose pulmonar? O paciente apresenta um risco aumentado de desenvolver intoxicação medicamentosa? Em caso positivo, qual(is) medicamento(s) poderia(m) provocar intoxicação?

As micobactérias são intrinsecamente resistentes à maioria dos antibióticos. Como crescem mais devagar do que outras bactérias, os antibióticos mais ativos contra as células de crescimento rápido se mostram relativamente ineficazes. As células das micobactérias também podem ficar latentes e, assim, ser totalmente resistentes a muitos fármacos ou só morrer de modo muito lento. A parede celular das micobactérias rica em lipídeos é impermeável a muitos agentes. As espécies de micobactérias são patógenos intracelulares, e os organismos que residem dentro dos macrófagos são inacessíveis aos fármacos que penetram mal nessas células. Por fim, as micobactérias são notórias por sua capacidade de desenvolver resistência. As combinações de dois ou mais fármacos são necessárias para que se superem tais obstáculos e se evite o surgimento da resistência durante o curso da terapia. A resposta das infecções por micobactérias à quimioterapia é lenta, e o tratamento deve ser administrado durante meses a anos, dependendo de quais fármacos são empregados. Os fármacos utilizados no tratamento de tuberculose, infecções por micobactérias atípicas e hanseníase são descritos neste capítulo.

* Os autores agradecem a Henry F. Chambers, M.D., por suas contribuições nas edições anteriores.

■ FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A **isoniazida (INH)**, a **rifampicina (ou outras rifamicinas)**, a **pirazinamida**, o **etambutol** e a **estreptomicina** são os cinco agentes de primeira linha para o tratamento da tuberculose (Tabela 47-1). A isoniazida e a rifampicina são os fármacos mais ativos. Uma combinação de isoniazida-rifampicina administrada durante 9 meses irá curar 95 a 98% dos casos de tuberculose causados por cepas suscetíveis. A adição da pirazinamida a uma combinação de isoniazida-rifampicina durante os dois primeiros meses permite que a duração total da terapia seja reduzida para 6 meses sem perda da eficácia (Tabela 47-2). Na prática, a terapia é iniciada com um regime de quatro fármacos com isoniazida, rifampicina e pirazinamida mais etambutol ou estreptomicina, até que a sensibilidade do isolado clínico tenha sido determinada. Nem o etambutol, nem a estreptomicina aumentam substancialmente a atividade global do regime (i.e., a duração do tratamento não pode ser reduzida quando qualquer uma das substâncias é utilizada), porém propiciam cobertura adicional quando o isolado mostra resistência à isoniazida, à rifampicina ou a ambas. A prevalência de resistência à isoniazida entre os isolados clínicos nos Estados Unidos é de aproximadamente 10%. A prevalência da resistência tanto à isoniazida quanto à rifampicina (i.e., resistência a múltiplos fármacos) é de aproximadamente 3%.

TABELA 47-1 Antimicrobianos usados no tratamento da tuberculose

Fármaco	Dosagem adulta típica[1]
Agentes de primeira linha (em ordem aproximada de preferência)	
Isoniazida	300 mg/dia
Rifampicina	600 mg/dia
Pirazinamida	25 mg/kg/dia
Etambutol	15-25 mg/kg/dia
Estreptomicina	15 mg/kg/dia
Agentes de segunda linha	
Amicacina	15 mg/kg/dia
Ácido aminossalicílico	8-12 g/dia
Capreomicina	15 mg/kg/dia
Ciprofloxacino	1.500 mg/dia, divididos
Clofazimina	200 mg/dia
Ciclosserina	500-1.000 mg/dia, divididos
Etionamida	500-750 mg/dia
Levofloxacino	500 mg/dia
Rifabutina	300 mg/dia[2]
Rifapentina	600 mg, 1 ou 2 vezes por semana

[1] Supondo a função renal normal.

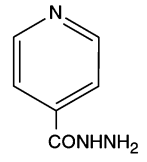
[2] 150 mg/dia quando usada ao mesmo tempo com um inibidor da protease.

TABELA 47-2 Duração recomendada da terapia para a tuberculose

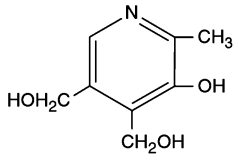
Regime (em ordem aproximada de preferência)	Duração em meses
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	6
Isoniazida, rifampicina	9
Rifampicina, etambutol, pirazinamida	6
Rifampicina, etambutol	12
Isoniazida, etambutol	18
Todos os outros	≥ 24

ISONIAZIDA

A isoniazida é o fármaco mais ativo no tratamento da tuberculose causada por cepas sensíveis. É uma molécula pequena (PM 137) totalmente solúvel em água. A semelhança estrutural com a piridoxina é demonstrada adiante.



Isoniazida



Piridoxina

In vitro, a isoniazida inibe a maior parte dos bacilos da tuberculose em uma concentração de 0,2 mcg/mL ou menos e é ativa contra os bacilos da tuberculose com crescimento ativo. É menos efetiva contra espécies de micobactérias atípicas. A isoniazida penetra nos macrófagos e é eficaz contra organismos extracelulares e intracelulares.

Mecanismo de ação e bases de resistência

A isoniazida inibe a síntese de ácidos micólicos, os quais são componentes essenciais das paredes celulares micobacterianas. A isoniazida é um pró-fármaco ativado por KatG, a catalase-peroxidase micobacteriana. A forma ativada da isoniazida forma um complexo covalente com uma acil-proteína transportadora (AcpM) e com a KasA, uma sintetase da proteína transportadora betacetoacil, que bloqueia a síntese de ácido micólico e mata a célula. A resistência à isoniazida está associada a mutações que resultam em expressão excessiva de *inhA*, a qual codifica uma proteína transportadora acil-redutase dependente de NADH; à mutação ou supressão do gene *katG*; a mutações promotoras que resultam na expressão excessiva de *ahpC*, um suposto gene da virulência envolvido na proteção da célula contra o estresse oxidativo, e a mutações no *kasA*. Os produtores excessivos de *inhA* expressam resistência de baixo nível à isoniazida e resistência cruzada à etionamida. Os mutantes *KatG* expressam resistência de alto nível à isoniazida e, com frequência, não exibem resistência cruzada quanto à etionamida.

Normalmente, os mutantes resistentes aos fármacos estão presentes em populações de micobactérias sensíveis em proporção aproximada de 1 bacilo em 10^6. Como as lesões tuberculosas com frequência contêm mais de 10^8 bacilos, os mutantes resistentes são selecionados de imediato quando a isoniazida ou outro fármaco qualquer é administrado como agente isolado. O uso combinado de dois fármacos de ação independente é muito mais efetivo. A probabilidade de que um bacilo seja inicialmente resistente a ambos os fármacos é de cerca de 1 em $10^6 \times 10^6$ ou 1 em 10^{12}, várias ordens de magnitude maior do que o número de organismos infectantes. Assim, pelo menos dois (ou mais em determinados casos) agentes ativos sempre devem ser empregados no tratamento da tuberculose ativa para se evitar resistência durante a terapia.

Farmacocinética

A isoniazida é absorvida de imediato a partir do trato gastrintestinal. Uma dose oral de 300 mg (5 mg/kg em crianças) atinge concentrações plasmáticas máximas de 3 a 5 mcg/mL dentro de 1 a 2 horas. A isoniazida difunde-se de pronto para dentro de todos os líquidos e tecidos orgânicos. A concentração no sistema nervoso central e no líquido cerebrospinal alcança entre 20 e 100% de concentrações séricas simultâneas.

O metabolismo da isoniazida, sobretudo a acetilação pela *N*-acetiltransferase hepática, é determinado por meios genéticos

(ver Capítulo 4). A concentração plasmática média da isoniazida nos acetiladores rápidos é de aproximadamente um terço daquela dos acetiladores lentos, e as meias-vidas médias são inferiores a 1 e 3 horas, respectivamente. A depuração mais rápida da isoniazida pelos acetiladores rápidos comumente não traz consequência terapêutica, mas as concentrações subterapêuticas podem acontecer quando o fármaco é administrado como uma dose única semanal ou quando há má absorção.

Os metabólitos da isoniazida e uma pequena quantidade do fármaco inalterado são excretados, principalmente na urina. A dose não precisa ser ajustada quando há insuficiência renal. O ajuste da dose não está bem definido nos pacientes com insuficiência hepática grave preexistente (a isoniazida está contraindicada quando é a causa da hepatite) e deve ser orientado pelas concentrações séricas quando se contempla redução da dose.

Usos clínicos

A dosagem típica da isoniazida é de 5 mg/kg/dia; a dose típica para um adulto é de 300 mg, administrados uma vez ao dia. Até 10 mg/kg/dia podem ser utilizados em quadros de infecções graves ou quando a má absorção é um problema. Uma dose de 15 mg/kg ou 900 mg pode ser utilizada em um regime de dosagem de duas vezes por semana em combinação com um segundo agente antituberculoso (p. ex., 600 mg de rifampicina). A piridoxina, 25 a 50 mg/dia, é recomendada para aqueles com condições que predisponham à neuropatia, um efeito adverso da isoniazida. Em geral, a isoniazida é administrada por via oral, mas pode ser fornecida por via parenteral na mesma dosagem.

A isoniazida como um agente isolado também está indicada para o tratamento da tuberculose latente. A dosagem é de 300 mg/dia (5 mg/kg/dia) ou 900 mg, duas vezes por semana durante 9 meses.

Reações adversas

A incidência e a gravidade das reações indesejadas à isoniazida estão relacionadas com a dosagem e com a duração da administração.

A. Reações imunológicas

Febre e erupções cutâneas são ocasionalmente observadas. Foi relatado o lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármaco.

B. Toxicidade direta

A hepatite induzida por isoniazida é o principal efeito tóxico mais comum. Difere dos aumentos menores nas aminotransferases hepáticas (até três ou quatro vezes o normal), o que não requer a cessação do fármaco e é observado em 10 a 20% dos pacientes, os quais, em geral, se mostram assintomáticos. A hepatite clínica com perda de apetite, náuseas, vômito, icterícia e dor no quadrante superior direito acontece em 1% dos receptores de isoniazida e pode ser fatal, principalmente quando o fármaco não é interrompido de imediato. Há evidência histológica de lesão hepatocelular e necrose. O risco de hepatite depende da idade. A doença raramente ocorre em pacientes com menos de 20 anos; manifesta-se em 0,3% daqueles com idade entre 21 e 35 anos, em 1,2% daqueles com idade entre 36 e 50 anos e em 2,3% daqueles com 50 anos ou mais. O risco de hepatite é maior nos indivíduos com dependência de álcool e, possivelmente, durante a gravidez e no período pós-parto. O desenvolvimento da hepatite por isoniazida contraindica o uso adicional do fármaco.

A neuropatia periférica é percebida em 10 a 20% dos pacientes que recebem dosagens maiores do que 5 mg/kg/dia, porém raramente é observada quando se adota a dose adulta padronizada de 300 mg. A neuropatia periférica é mais provável em acetiladores lentos e em pacientes com condições predisponentes, como desnutrição, alcoolismo, diabetes, Aids e uremia. A neuropatia decorre de uma deficiência relativa de piridoxina. A isoniazida promove a excreção de piridoxina, e esta reação adversa é revertida de imediato por meio da administração de piridoxina em uma dosagem tão baixa quanto 10 mg/dia. A toxicidade para o sistema nervoso central, menos comum, inclui perda da memória, psicose e convulsões. Tais efeitos também podem responder à piridoxina.

Outras reações mistas incluem anormalidades hematológicas, provocação de anemia por deficiência de piridoxina, zumbido e desconforto gastrintestinal. A isoniazida pode reduzir o metabolismo da fenitoína, aumentando seu nível sanguíneo e a toxicidade.

RIFAMPICINA

A rifampicina é um derivado semissintético da rifamicina, um antibiótico produzido pelo *Streptomyces mediterranei*. É ativa *in vitro* contra cocos Gram-positivos e Gram-negativos, algumas bactérias entéricas, micobactérias e clamídias. Os organismos sensíveis são inibidos por menos de 1 mcg/mL. Os mutantes resistentes estão presentes em todas as populações microbianas na proporção aproximada de 1 em cada 10^6 organismos, sendo rapidamente selecionados quando a rifampicina é utilizada como um fármaco único, em especial em pacientes com infecção ativa. Não há resistência cruzada com outras classes de fármaco antimicrobianos, mas existe resistência cruzada com outros derivados da rifamicina, como rifabutina e rifapentina.

Mecanismo de ação, resistência e farmacocinética

A rifampicina liga-se à subunidade β da RNA-polimerase dependente do DNA bacteriano e, assim, inibe a síntese de RNA. A resistência resulta de qualquer uma das várias mutações puntiformes possíveis em *rpoB*, o gene para a subunidade β da RNA-polimerase. Essas mutações resultam em ligação reduzida da rifampicina à RNA-polimerase. A RNA-polimerase humana não se liga à rifampicina e não é inibida por ela. A rifampicina é eficaz contra micobactérias. Penetra de imediato na maioria dos tecidos e nas células fagocíticas. Pode matar organismos pouco acessíveis a muitos outros fármacos, como os organismos intracelulares e aqueles sequestrados em abscessos e nas cavidades pulmonares.

A rifampicina é bem absorvida depois da administração oral e é excretada principalmente por meio do fígado na bile. Então, sofre recirculação entero-hepática, sendo a maior parte excretada como um metabólito deacilado nas fezes e uma pequena quantidade na urina. O ajuste da dose em quadros de insuficiência renal ou hepática não se faz necessário. As doses usuais resultam em níveis séricos de 5 a 7 mcg/mL. A rifampicina distribui-se amplamente nos tecidos e líquidos orgânicos. O fármaco liga-se com a proteína de forma relativamente alta, e as concentrações adequadas no líquido cerebrospinal são obtidas apenas na presença da inflamação meníngea.

Usos clínicos

A. Infecções por micobactérias

A rifampicina, em geral, 600 mg/dia (10 mg/kg/dia) por via oral, deve ser administrada com isoniazida ou outros fármacos antituberculosos em pacientes com tuberculose ativa, visando evitar o surgimento de micobactérias resistentes ao fármaco. Em algumas séries curtas de terapia, administram-se 600 mg de rifampicina, 2 vezes por semana. A rifampicina, 600 mg diárias ou 2 vezes por semana durante 6 meses, também é efetiva em combinação com outros agentes em algumas infecções por micobactérias atípicas e na hanseníase. A rifampicina, 600 mg por dia durante 4 meses como fármaco isolado, constitui uma alternativa à isoniazida nos casos de pacientes com tuberculose latente que não podem receber isoniazida ou que foram expostos à tuberculose ativa provocada por uma cepa sensível à rifampicina e resistente à isoniazida.

B. Outras indicações

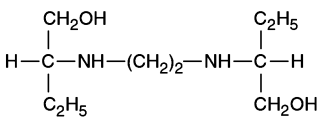
A rifampicina tem outros usos nas infecções bacterianas. Uma dosagem oral de 600 mg 2 vezes ao dia durante 2 dias, pode eliminar o portador meningocócico. A rifampicina, 20 mg/kg/dia por 4 dias, é usada como profilaxia nos contatos de crianças com doença por *Haemophilus influenzae* do tipo b. A rifampicina combinada com um segundo agente é utilizada para erradicar o portador estafilocócico. A terapia combinada com rifampicina também está indicada no tratamento de infecções estafilocócicas graves, como osteomielite e endocardite com prótese valvular.

Reações adversas

A rifampicina confere uma coloração alaranjada inócua à urina, ao suor e às lágrimas (as lentes de contato macias podem ser coradas de maneira permanente). Os efeitos colaterais ocasionais incluem exantemas, trombocitopenia e nefrite. A rifampicina pode causar icterícia colestática e, ocasionalmente, hepatite; comumente provoca proteinúria de cadeia leve. Quando administrada com frequência inferior a duas vezes por semana, pode causar uma síndrome semelhante à gripe caracterizada por febre, calafrios, mialgias, anemia e trombocitopenia. Sua utilização foi associada à necrose tubular aguda. A rifampicina induz intensamente a maioria das isoformas do citocromo P450 (IA2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), o que aumenta a eliminação de vários outros fármacos, inclusive metadona, anticoagulantes, ciclosporina, alguns anticonvulsivantes, inibidores da protease, alguns inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, anticoncepcionais e vários outros (ver Capítulos 4 e 66). A administração concomitante de rifampicina resulta em níveis séricos muito menores desses fármacos.

ETAMBUTOL

O etambutol é um composto sintético, hidrossolúvel, termoestável, o dextro-isômero da estrutura mostrada adiante, fornecido como sal dicloridrato.



Etambutol

Mecanismo de ação e usos clínicos

As cepas sensíveis de *Mycobacterium tuberculosis* e de outras micobactérias são inibidas *in vitro* pelo etambutol, 1 a 5 mcg/mL. O etambutol inibe as arabinosil-transferases das micobactérias, as quais são codificadas pelo óperon *embCAB*. As arabinosiltransferases estão envolvidas na reação de polimerização do arabinoglicano, um componente essencial da parede celular micobacteriana. A resistência ao etambutol se deve a mutações que resultam em expressão excessiva dos produtos do gene *emb* ou dentro do gene estrutural *embB*.

O etambutol é bem absorvido a partir do intestino. Depois da ingestão de 25 mg/kg, obtém-se um nível sanguíneo máximo de 2 a 5 mcg/mL em 2 a 4 horas. Cerca de 20% do fármaco são excretados nas fezes, e 50%, na urina na forma inalterada. O etambutol acumula-se na insuficiência renal, e a dose deve ser reduzida pela metade quando a depuração da creatinina é inferior a 10 mL/min. O etambutol atravessa a barreira hematoencefálica apenas quando as meninges estão inflamadas. As concentrações no líquido cerebrospinal mostram-se bastante variáveis, oscilando de 4 a 64% dos níveis séricos no quadro da inflamação meníngea.

Tal como ocorre com todos os fármacos antituberculosos, a resistência ao etambutol aparece rapidamente quando o fármaco é empregado de forma isolada. Portanto, o etambutol sempre é administrado em combinação com outros fármacos antituberculosos.

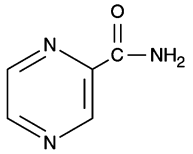
O cloridrato de etambutol, 15 a 25 mg/kg, é, usualmente, administrado como uma dose única diária em combinação com isoniazida ou rifampicina. A dose mais elevada é recomendada para o tratamento da meningite tuberculosa. A dose de etambutol é de 50 mg/kg quando se emprega um esquema de duas doses semanais.

Reações adversas

A hipersensibilidade ao etambutol é rara. O evento adverso grave mais comum é a neurite retrobulbar, resultando em perda da acuidade visual e em cegueira para as cores vermelho e verde. Esse efeito colateral relacionado com a dose tem maior probabilidade de acontecer em dosagens de 25 mg/kg/dia continuadas por vários meses. Com 15 mg/kg/dia ou menos, os distúrbios visuais são muito raros. O exame periódico da acuidade visual é desejável quando se utiliza a dosagem de 25 mg/kg/dia. O etambutol está relativamente contraindicado em crianças muito jovens, cuja idade não permita a avaliação da acuidade visual e da discriminação das cores vermelho e verde.

PIRAZINAMIDA

A pirazinamida (PZA) é um parente da nicotinamida. É estável e um pouco hidrossolúvel. É inativa em pH neutro, mas, em pH de 5,5, inibe os bacilos da tuberculose em concentrações de aproximadamente 20 mcg/mL. Esse fármaco é captado pelos macrófagos e exerce sua atividade contra as micobactérias que residem no ambiente ácido dos lisossomas.



Pirazinamida (PZA)

Mecanismo de ação e usos clínicos

A pirazinamida é convertida em ácido pirazinoico — a forma ativa do fármaco — pela pirazinamidase micobacteriana, a qual é codificada pelo *pncA*. O alvo específico do fármaco é desconhecido, porém o ácido pirazinoico rompe o metabolismo e as funções de transporte da membrana celular micobacteriana. A resistência pode decorrer da captação comprometida da pirazinamida ou de mutações no *pncA* que comprometem a conversão da pirazinamida em sua forma ativa.

As concentrações séricas de 30 a 50 mcg/mL em 1 a 2 horas depois da administração oral são alcançadas com doses de 25 mg/kg/dia. A pirazinamida é bem absorvida a partir do trato gastrintestinal e se distribui amplamente nos tecidos orgânicos, inclusive nas meninges inflamadas. A meia-vida é de 8 a 11 horas. O composto original é metabolizado pelo fígado, mas os metabólitos são depurados pela via renal; portanto, a pirazinamida deve ser administrada a 25 a 35 mg/kg, três vezes por semana (não diariamente) em pacientes sob hemodiálise e naqueles em que a depuração da creatinina é inferior a 30 mL/min. Nos pacientes com função renal normal, uma dose de 40 a 50 mg/kg é utilizada para regimes de tratamento de 2 ou 3 vezes por semana.

A pirazinamida é um importante fármaco de primeira linha em conjunto com a isoniazida e com a rifampicina nos regimes de série curta (i.e., 6 meses) como um agente de "esterilização" ativo contra organismos intracelulares residuais que podem provocar a recidiva. Os bacilos da tuberculose desenvolvem resistência à pirazinamida com bastante rapidez, mas não existe resistência cruzada com a isoniazida ou com outros fármacos antimicobacterianos.

Reações adversas

Os principais efeitos colaterais da pirazinamida incluem hepatotoxicidade (em 1 a 5% dos pacientes), náuseas, vômito, febre medicamentosa e hiperuricemia. A última acontece de maneira uniforme e não é um motivo para a interrupção da terapia. A hiperuricemia pode provocar artrite gotosa aguda.

ESTREPTOMICINA

O mecanismo de ação e outros aspectos farmacológicos da estreptomicina são discutidos no Capítulo 45. A dose típica do adulto é de 1 g/dia (15 mg/kg/dia). Quando a depuração da creatinina é inferior a 30 mL/min ou o paciente está sob hemodiálise, a dose é de 15 mg/kg, 2 ou 3 vezes por semana. A maioria dos bacilos da tuberculose é inibida pela estreptomicina, 1 a 10 mcg/mL, *in vitro*. As espécies não tuberculosas das micobactérias diferentes do *Mycobacterium avium* complexo (MAC) e do *Mycobacterium kansasii* são resistentes. Todas as grandes populações de bacilos da tuberculose contêm alguns mutantes resistentes à estreptomicina. Na média, espera-se que um em 10^8 bacilos da tuberculose seja resistente à estreptomicina em níveis de 10 a 100 mcg/mL. A resistência deve-se à mutação puntiforme no gene *rpsL*, o qual codifica o gene da proteína ribossomal S12, ou no gene *rrs* que codifica o RNAr ribossomal 16S, o que modifica o sítio de ligação ribossomal.

A estreptomicina penetra mal nas células e é ativa principalmente contra os bacilos da tuberculose extracelulares. A estreptomicina atravessa a barreira hematoencefálica e alcança concentrações terapêuticas com as meninges inflamadas.

Uso clínico na tuberculose

O sulfato de estreptomicina é utilizado quando necessário ou desejável um fármaco injetável, bem como no tratamento de infecções resistentes a outros fármacos. A dose utilizada é de 15 mg/kg/dia por via intramuscular ou intravenosa por dia para adultos (20 a 40 mg/kg/dia, não excedendo 1 a 1,5 g para crianças) durante várias semanas. As concentrações séricas de aproximadamente 40 mcg/mL são alcançadas em 30 a 60 minutos depois da injeção intramuscular de uma dose de 15 mg/kg. Os outros fármacos sempre são fornecidos em combinação a fim de se evitar o surgimento de resistência.

Reações adversas

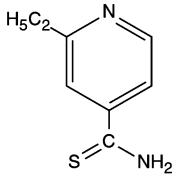
A estreptomicina é ototóxica e nefrotóxica. A vertigem e a perda da audição são os efeitos colaterais mais comuns e podem ser permanentes. A toxicidade exibe relação com a dose, e o risco aumenta nos idosos. Tal como ocorre com todos os aminoglicosídeos, a dose deve ser ajustada de acordo com a função renal (ver Capítulo 45). A toxicidade pode ser reduzida ao se limitar a terapia a não mais do que 6 meses, sempre que possível.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Os fármacos alternativos listados adiante geralmente são considerados apenas em caso de: (1) resistência aos agentes de primeira linha; (2) falência da resposta clínica à terapia convencional; (3) reações medicamentosas adversas graves que restringem o tratamento. Aconselha-se a orientação do especialista para se lidar com os efeitos tóxicos dos fármacos de segunda linha. Para muitos fármacos listados no texto a seguir, a dosagem, o surgimento da resistência e a toxicidade de longo prazo não foram totalmente estabelecidos.

Etionamida

A etionamida está quimicamente relacionada com a isoniazida e bloqueia, de modo similar, a síntese dos ácidos micólicos. Ela é pouco hidrossolúvel e está disponível apenas na forma oral. É metabolizada pelo fígado.



Etionamida

Muitos bacilos da tuberculose são inibidos *in vitro* por 2,5 mcg/mL ou menos de etionamida. Algumas outras espécies de micobactérias também são inibidas pela etionamida, 10 mcg/mL. As concentrações séricas no plasma e nos tecidos de aproximadamente 20 mcg/mL são alcançadas por uma dosagem de 1 g/dia. As concentrações no líquido cerebrospinal são iguais àquelas no soro.

A etionamida é administrada em uma dose inicial de 250 mg, 1 vez/dia, aumentada em acréscimos de 250 mg até a dosagem recomendada de 1 g/dia (ou 15 mg/kg/dia), quando possível. A dosagem de 1 g/dia, embora teoricamente desejável, é mal tolerada por causa da intensa irritação gástrica e dos sintomas neurológicos que comumente acontecem, razão pela qual, com frequência, devemos visar uma dose diária total de 500 a 750 mg. A etionamida também é hepatotóxica. Os sintomas neurológicos podem ser aliviados pela piridoxina.

A resistência à etionamida como um agente único desenvolve-se com rapidez *in vitro* e *in vivo*. Pode haver resistência cruzada de baixo nível entre a isoniazida e a etionamida.

Capreomicina

A capreomicina é um antibiótico inibidor da síntese do peptídeo proteico, obtido a partir do *Streptomyces capreolus*. A injeção diária de 1 g por via intramuscular resulta em níveis sanguíneos de 10 mcg/mL ou mais. Estas concentrações *in vitro* inibem muitas micobactérias, inclusive cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos.

A capreomicina (15 mg/kg/dia) é um importante agente injetável para o tratamento da tuberculose resistente a fármacos. As cepas de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina ou à amicacina geralmente são sensíveis à capreomicina. A resistência à capreomicina, quando acontece, pode decorrer de uma mutação *rrs*.

A capreomicina é nefrotóxica e ototóxica. Ocorrem zumbido, surdez e distúrbios vestibulares. A injeção causa dor local significativa, podendo sobrevir os abscessos estéreis.

A dosagem da capreomicina é idêntica àquela da estreptomicina. A toxicidade se mostra reduzida quando se administra 1 g, duas ou três vezes por semana, depois que uma resposta inicial foi alcançada com um esquema de dosagem diária.

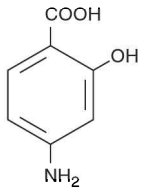
Ciclosserina

A ciclosserina é um inibidor da síntese da parede celular, abordada no Capítulo 43. As concentrações de 15 a 20 mcg/mL inibem muitas cepas de *M. tuberculosis*. A dosagem da ciclosserina na tuberculose é de 0,5 a 1 g/dia em duas doses orais divididas. A ciclosserina é depurada por via renal, e a dose deve ser reduzida pela metade quando a depuração da creatinina é inferior a 50 mL/min.

Os efeitos tóxicos mais graves são a neuropatia periférica e a disfunção do sistema nervoso central, inclusive depressão e reações psicóticas. A piridoxina, 150 mg/dia, deve ser administrada com ciclosserina porque isso diminui a toxicidade neurológica. Os efeitos colaterais, mais comuns durante as duas primeiras semanas de terapia, acontecem em 25% ou mais dos pacientes, em especial em doses mais elevadas. Os efeitos colaterais podem ser minimizados por meio da monitoração das concentrações séricas máximas. A concentração máxima é atingida em 2 a 4 horas depois da dose. A faixa recomendada de concentrações máximas é de 20 a 40 mcg/mL.

Ácido aminossalicílico (PAS)

O ácido aminossalicílico é um antagonista da síntese de folato ativo quase exclusivamente contra o *M. tuberculosis*. É estruturalmente similar ao ácido *p*-aminobenzoico (PABA) e às sulfonamidas (ver Capítulo 46).



Ácido aminossalicílico (PAS)

Em geral, os bacilos da tuberculose são inibidos *in vitro* pelo ácido aminossalicílico, 1 a 5 mcg/mL. O ácido aminossalicílico é absorvido de imediato a partir do trato gastrintestinal. Os níveis séricos são de 50 mcg/mL ou mais depois de uma dose oral de 4 g. A dosagem é de 8 a 12 g/dia por via oral para adultos e de 300 mg/kg/dia para crianças. O fármaco distribui-se amplamente nos tecidos e líquidos orgânicos, exceto no líquido cerebrospinal. O ácido aminossalicílico é rapidamente excretado na urina, em parte como ácido aminossalicílico ativo, em parte como composto acetilado e outros produtos metabólicos. Concentrações muito elevadas de ácido aminossalicílico são alcançadas na urina, o que pode resultar em cristalúria.

O ácido aminossalicílico não é utilizado com frequência porque outros fármacos orais são mais bem tolerados. Os sintomas gastrintestinais são comuns e podem ser diminuídos ao se administrar o fármaco com as refeições e com antiácidos. Há possibilidade de ulceração péptica e hemorragia. As reações de hipersensibilidade manifestadas por febre, dores articulares, exantemas cutâneos, hepatoesplenomegalia, hepatite, adenopatia e granulocitopenia com frequência acontecem após 3 a 8 semanas de terapia com ácido aminossalicílico, tornando necessária a interrupção temporária ou permanente do fármaco.

Canamicina e amicacina

Os antibióticos aminoglicosídeos são discutidos no Capítulo 45. A canamicina foi utilizada para o tratamento da tuberculose provocada por cepas resistentes à estreptomicina, mas a disponibilidade de alternativas menos tóxicas (p. ex., capreomicina e amicacina) a tornou obsoleta.

O papel da amicacina no tratamento da tuberculose aumentou com a incidência aumentada e prevalência da tuberculose resistente a múltiplos fármacos. A prevalência de cepas resistentes à amicacina é baixa (< 5%), e a maioria das cepas resistentes a múltiplos fármacos permanece sensível à amicacina. O *M. tuberculosis* é inibido em concentrações de 1 mcg/mL ou menos. A amicacina também é ativa contra micobactérias atípicas. Não há resistência cruzada entre a estreptomicina e a amicacina, porém a resistência à canamicina frequentemente indica resistência também à amicacina. As concentrações séricas de 30 a 50 mcg/mL são alcançadas em 30 a 60 minutos depois de uma infusão intravenosa de 15 mg/kg. A amicacina está indicada para o tratamento da tuberculose suspeita ou conhecida por ser causada por cepas resistentes à estreptomicina ou multirresistente a fármacos. A amicacina deve ser utilizada em combinação com pelo menos um, e preferivelmente com dois ou três, outro fármaco para o qual o isolado seja sensível no tratamento dos casos resistentes a fármaco. As dosagens recomendadas são idênticas às da estreptomicina.

Fluoroquinolonas

Além de sua atividade contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (discutida no Capítulo 46), o ciprofloxacino, o levofloxacino, o gatifloxacino e o moxifloxacino inibem cepas de *M. tuberculosis* em concentrações inferiores a 2 mcg/mL. Também são ativos contra micobactérias atípicas. O moxifloxacino é o mais ativo contra o *M. tuberculosis* por peso *in vitro*. O levofloxacino tende a ser um pouco mais ativo do que o ciprofloxacino contra o *M. tuberculosis*, enquanto o ciprofloxacino é ligeiramente mais ativo contra as micobactérias atípicas.

As fluoroquinolonas constituem uma adição importante para os fármacos disponíveis no tratamento da tuberculose, em especial para as cepas resistentes aos agentes de primeira linha. A resistência, que pode resultar de qualquer uma das várias mutações puntiformes únicas na subunidade A da girase, desenvolve-se rapidamente quando uma fluoroquinolona é usada como agente isolado; assim, o fármaco deve ser utilizado em combinação com outros dois ou mais agentes ativos. A dosagem habitual de ciprofloxacino é de 750 mg por via oral

2 vezes/dia. A dosagem do levofloxacino é de 500 a 750 mg 1 vez/dia. A dosagem do moxifloxacino é de 400 mg 1 vez/dia.

Linezolida

A linezolida (discutida no Capítulo 44) inibe as cepas de *M. tuberculosis in vitro* em concentrações de 4 a 8 mcg/mL. Alcança boas concentrações intracelulares e é ativa nos modelos murinos de tuberculose. A linezolida tem sido utilizada em combinação com outros fármacos de segunda e terceira linhas no tratamento de pacientes com tuberculose provocada por cepas resistentes a múltiplos fármacos. A conversão das culturas de escarro para negativas foi associada ao uso da linezolida nesses casos, sendo alguns curados. Efeitos colaterais significativos e, por vezes, limitadores do tratamento, inclusive a supressão da medula óssea e a neuropatia óptica e periférica irreversível, foram reportados com as séries de terapia prolongadas necessárias no tratamento da tuberculose. Uma dose de 600 mg (adulta), administrada uma vez ao dia (metade daquela usada para o tratamento de outras infecções bacterianas), parece suficiente e pode limitar a ocorrência desses efeitos colaterais. Embora a linezolida possa mais adiante vir a consistir em um novo agente importante no tratamento da tuberculose, neste momento ela deve ser considerada um fármaco de último recurso no tratamento da infecção provocada por cepas resistentes a múltiplos fármacos que também sejam resistentes a vários outros agentes de primeira e segunda linha.

Rifabutina

A rifabutina deriva da rifamicina e está relacionada com a rifampicina. Ela tem atividade significativa contra *M. tuberculosis*, MAC e *Mycobacterium fortuitum* (ver adiante). Sua atividade é similar àquela da rifampicina, sendo que a resistência cruzada com a rifampicina é quase completa. Algumas cepas resistentes à rifampicina podem parecer sensíveis à rifabutina *in vitro*, mas é pouco provável uma resposta clínica porque a base molecular da resistência, a mutação *rpoB*, é a mesma. A rifabutina é tanto substrato quanto indutor das enzimas citocromo P450. Como é um indutor menos potente, a rifabutina está indicada no lugar da rifampicina para o tratamento da tuberculose nos pacientes com infecção por HIV que estão recebendo terapia antirretroviral com um inibidor da protease ou da transcriptase reversa não nucleosídica (p. ex., efavirenzo), fármacos que também são substratos do citocromo P450.

A dosagem típica da rifabutina é de 300 mg/dia, a menos que o paciente esteja recebendo um inibidor da protease, em cujo caso a dosagem deve ser reduzida para 150 mg/dia. Quando se utiliza o efavirenzo (também um indutor do citocromo P450), a dosagem recomendada da rifabutina é 450 mg/dia.

A rifabutina é efetiva na prevenção e tratamento da infecção micobacteriana atípica disseminada nos pacientes com Aids com contagens de CD4 abaixo de 50/μL. Ela também é efetiva para a terapia de prevenção da tuberculose, quer isoladamente em um regime de 3 a 4 meses, quer com a pirazinamida em um regime de 2 meses.

Rifapentina

A rifapentina é um análogo da rifampicina. É ativa contra o *M. tuberculosis* e contra o MAC. Tal como ocorre com todas as rifamicinas, é um inibidor da RNA-polimerase bacteriana, e a resistência cruzada entre a rifampicina e a rifapentina é completa. Como a rifampicina, a rifapentina é um potente indutor das enzimas citocromo P450, possuindo o mesmo perfil de interação medicamentosa. A toxicidade é similar à da rifampicina. A rifapentina e seu metabólito microbiologicamente ativo, 25-desacetilrifapentina, possuem uma meia-vida de eliminação de 13 horas. A rifapentina, 600 mg (10 mg/kg) uma vez por semana, está indicada no tratamento da tuberculose causada por cepas sensíveis à rifampicina apenas durante a fase de continuação (i.e., depois das duas primeiras semanas de terapia e, de maneira ideal, depois da conversão das culturas de escarro para negativo). A rifapentina não deve ser usada no tratamento de pacientes com infecção por HIV, por causa de uma taxa de recidiva inaceitavelmente alta com organismos resistentes à rifampicina.

■ RIFAXIMINA

A rifaximina é um derivado da rifampicina não absorvido a partir do trato gastrintestinal. Está aprovada para a administração oral na prevenção da encefalopatia hepática e no tratamento da diarreia dos viajantes provocada por cepas não invasivas de *Escherichia coli* em pacientes com 12 anos de idade ou mais. Também tem sido usada, sem indicação formal na bula, no tratamento da síndrome do colo irritável e da colite por *Clostridium difficile* não responsiva a outros fármacos.

■ FÁRMACOS ATIVOS CONTRA MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS

Cerca de 10% das infecções por micobactérias observadas na prática clínica nos Estados Unidos são causadas por micobactérias não tuberculosas ou "atípicas". Esses organismos possuem características laboratoriais distintas, estão presentes no ambiente e, em geral, não são transmissíveis de uma pessoa para outra. Em geral, tais espécies micobacterianas são menos sensíveis do que o *M. tuberculosis* aos agentes antituberculosos. Por outro lado, agentes como a eritromicina, sulfonamidas ou tetraciclina, que não são ativos contra o *M. tuberculosis*, podem ser efetivos nas infecções causadas por micobactérias atípicas. O surgimento de resistência durante a terapia também é um problema no caso dessas espécies de micobactérias, razão pela qual a infecção ativa deve ser tratada com combinações de fármacos. O *M. kansasii* é sensível à rifampicina e ao etambutol, e parcialmente resistente à isoniazida e totalmente resistente à pirazinamida. Uma combinação de três fármacos com isoniazida, rifampicina e etambutol é o tratamento convencional para a infecção por *M. kansasii*. Alguns patógenos representativos, com as manifestações clínicas e com os fármacos aos quais com frequência são sensíveis, constam na Tabela 47-3.

O *M. avium* complexo (MAC), que inclui tanto o *M. avium* quanto o *M. intracellulare*, é uma causa importante e comum de doença disseminada nos estágios tardios da Aids (contagens de CD4 < 50/μL). O MAC é muito menos sensível do que o *M. tuberculosis* à maioria dos fármacos antituberculosos. São necessárias combinações de agentes para se suprimir a infecção. A azitromicina, 500 mg 1 vez/dia, ou a claritromicina, 500 mg 2 vezes/dia, mais o etambutol, 15 a 25 mg/kg/dia, constitui um regime efetivo e bem tolerado para o tratamento da doença disseminada. Alguns especialistas recomendam o uso de um terceiro agente, como o ciprofloxacino, 750 mg 2 vezes/dia, ou a rifabutina, 300 mg em dose única diária. Outros agentes úteis estão listados na Tabela 47-3.

TABELA 47-3 Manifestações clínicas e opções de tratamento para infecções por micobactérias atípicas

Espécie	Manifestações clínicas	Opções de tratamento
M. kansasii	Assemelha-se à tuberculose	Ciprofloxacino, claritromicina, etambutol, isoniazida, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima
M. marinum	Doença cutânea granulomatosa	Amicacina, claritromicina, etambutol, doxiciclina, minociclina, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima
M. scrofulaceum	Adenite cervical em crianças	Amicacina, eritromicina (ou outro macrolídeo), rifampicina, estreptomicina (A excisão cirúrgica com frequência cura e constitui o tratamento de escolha)
M. avium complexo	Doença pulmonar em pacientes com doença pulmonar crônica; infecção disseminada na Aids	Amicacina, azitromicina, claritromicina, ciprofloxacino, etambutol, rifabutina
M. chelonae	Abscesso, trato sinusal, úlcera; infecção óssea, tendinosa, articular	Amicacina, doxiciclina, imipenem, macrolídeos, tobramicina
M. fortuitum	Abscesso, trato sinusal, úlcera; infecção óssea, tendinosa, articular	Amicacina, cefoxitina, ciprofloxacino, doxiciclina, ofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima
M. ulcerans	Úlceras cutâneas	Isoniazida, estreptomicina, rifampicina, minociclina (A excisão cirúrgica pode ser efetiva)

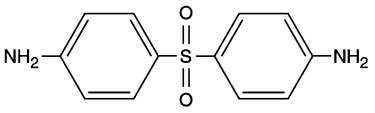
A azitromicina e a claritromicina são os fármacos de escolha com vistas à redução da incidência de bacteremia por MAC em pacientes com Aids com contagens de células CD4 inferiores a 100/μL. A rifabutina em uma única dose diária de 300 mg mostrou reduzir a incidência da bacteremia por MAC, porém é menos efetiva do que os macrolídeos.

■ FÁRMACOS USADOS NA HANSENÍASE

O *Mycobacterium leprae* nunca se desenvolveu *in vitro*, mas modelos em animais, como o crescimento em patas de camundongos injetados, permitiram a avaliação laboratorial dos fármacos. Apenas aqueles fármacos com uso clínico disseminado são aqui apresentados. Por causa dos crescentes relatos de resistência à dapsona, recomenda-se o tratamento da hanseníase com combinações dos fármacos listados adiante.

DAPSONA E OUTRAS SULFONAS

Diversos fármacos intimamente relacionados com as sulfonamidas têm sido empregados de forma efetiva no tratamento a longo prazo da hanseníase. O mais utilizado é a dapsona (diaminodifenilsulfona). Como as sulfonamidas, ela inibe a síntese de folato. A resistência pode surgir em grandes populações de *M. leprae*, como na hanseníase lepromatosa, quando são administradas doses muito baixas. Por conseguinte, recomenda-se a combinação de dapsona, rifampicina e clofazimina para a terapia inicial. A dapsona também pode ser utilizada para evitar e tratar a pneumonia por *P. jiroveci* nos pacientes com Aids.



Dapsona

As sulfonas são bem absorvidas a partir do intestino e se distribuem por todos os tecidos e líquidos orgânicos. A meia-vida da dapsona é de 1 a 2 dias, e o fármaco tende a ser retido na pele, no músculo, no fígado e nos rins. A pele intensamente infectada pelo *M. leprae* pode conter várias vezes mais fármaco do que a pele normal. As sulfonas são excretadas na bile e reabsorvidas no intestino. A excreção na urina é variável, sendo que a maior parte do fármaco excretado está acetilada. Na insuficiência renal, pode haver a necessidade de ajustar a dose. Para adultos, a dose utilizada na hanseníase é de 100 mg diárias. Para crianças, a dose é proporcionalmente menor, dependendo do peso.

Em geral, a dapsona é bem tolerada. Muitos pacientes desenvolvem hemólise, em particular quando possuem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A metemoglobinemia é comum, mas, em geral, não constitui um problema clínico. Ocorrem intolerância gastrintestinal, febre, prurido e vários exantemas. Durante a terapia com dapsona para a hanseníase lepromatosa, com frequência se desenvolve o eritema nodoso da hanseníase. Por vezes é difícil diferenciar as reações à dapsona de manifestações da doença subjacente. O eritema nodoso da hanseníase pode ser suprimido com o uso de **corticosteroides** ou de **talidomida**.

RIFAMPICINA

A rifampicina (ver discussão prévia) em uma dosagem de 600 mg diários é altamente efetiva na hanseníase lepromatosa. Por causa do provável risco do surgimento do *M. leprae* resistente à rifampicina, o fármaco é administrado em combinação com a dapsona ou com outro fármaco anti-hanseníase. Uma única dose mensal de 600 mg pode ser benéfica na terapia combinada.

Clofazimina

A clofazimina é um corante de fenazina que pode ser utilizado como alternativa à dapsona. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas pode envolver a ligação com o DNA.

A absorção da clofazimina a partir do intestino é variável, e uma parcela importante do fármaco é excretada nas fezes. A clofazimina é armazenada nos tecidos reticuloendoteliais e na pele, e seus cristais podem ser observados dentro das células reticuloendoteliais fagocíticas. É lentamente liberada a partir desses depósitos, de tal maneira que a meia-vida sérica pode alcançar 2 meses.

A clofazimina é administrada no tratamento da hanseníase resistente à sulfona ou quando os pacientes são intolerantes a esta. Uma dosagem comum é de 100 mg/dia por via oral. O efeito indesejado mais proeminente consiste em coloração da pele, variando desde o vermelho acastanhado até quase negro. Ocasionalmente, ocorre intolerância gastrintestinal.

RESUMO Fármacos antimicobacterianos de primeira linha

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ISONIAZIDA	Inibe a síntese de ácidos micólicos, um componente essencial das paredes celulares micobacterianas	Atividade bactericida contra cepas sensíveis do *M. tuberculosis*	Agente de primeira linha para a tuberculose • tratamento da infecção latente • menos ativo contra outras micobactérias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 1 hora) • reduz os níveis de fenitoína • *Toxicidade*: Hepatotóxico, neuropatia periférica (administrar piridoxina para evitar)
RIFAMICINAS				
• Rifampicina	Inibe a RNA-polimerase dependente de DNA, bloqueando, assim, a produção de RNA	Atividade bactericida contra bactérias e micobactérias sensíveis • a resistência surge com rapidez quando usada como um agente isolado no tratamento da infecção ativa	Agente de primeira linha para a tuberculose • infecções por micobactérias atípicas • erradicação da colonização meningocócica, infecções estafilocócicas	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 3,5 horas) • potente indutor do citocromo P450 • confere cor alaranjada aos líquidos orgânicos • *Toxicidade:* Exantemas, nefrite, trombocitopenia, colestase, síndrome semelhante à gripe com dosagem intermitente
• *Rifabutina: Oral; similar à rifampicina, porém menor indução do citocromo P450 e menos interações medicamentosas*				
• *Rifapentina: Oral; análogo de ação longa da rifampicina que pode ser administrado uma vez por semana na fase de continuação do tratamento da tuberculose*				
PIRAZINAMIDA	Não totalmente compreendido • a pirazinamida é convertida no ácido pirazinoico ativo, sob condições ácidas nos lisossomas do macrófago	Atividade bacteriostática contra cepas sensíveis de *M. tuberculosis* • pode ser bactericida contra organismos com divisão rápida	Agente "esterilizante" usado durante os dois primeiros meses de terapia • permite que a duração total da terapia seja encurtada para 6 meses	Oral • depuração hepática (meia-vida de 9 horas), mas os metabólitos são eliminados por via renal, de modo a usar doses 3 vezes por semana quando a depuração da creatinina for < 30 mL/min • *Toxicidade:* Hepatotóxica, hiperuricemia
ETAMBUTOL	Inibe as arabinosil transferases micobacterianas que estão envolvidas na reação de polimerização do arabinoglicano, um componente essencial da parede celular micobacteriana	Atividade bacteriostática contra micobactérias sensíveis	Administrado na terapia combinada inicial com quatro fármacos para a tuberculose até que as sensibilidades medicamentosas sejam conhecidas • também utilizado para infecções por micobactérias atípicas	Oral • depuração mista (meia-vida de 4 horas) • a dose deve ser reduzida na insuficiência renal • *Toxicidade*: Neurite retrobulbar
ESTREPTOMICINA	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal S12 (ver também o Capítulo 45)	Atividade bactericida contra micobactérias sensíveis	Usada na tuberculose quando um medicamento injetável é necessário ou desejável e no tratamento de cepas resistentes a fármacos	IM, IV • depuração renal (meia-vida de 2,5 horas) • administrado a princípio diariamente, depois 2 vezes por semana • *Toxicidade:* Nefrotóxica, ototóxica

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



FÁRMACOS USADOS NA TUBERCULOSE

Aminossalicilato sódico
Oral: 4 g de grânulos de liberação retardada

Capreomicina
Parenteral: 1 g de pó para reconstituição para injeção

Ciclosserina
Oral: cápsulas de 250 mg

Estreptomicina
Parenteral: 1 g liofilizada para injeção IM

Etambutol
Oral: comprimidos de 100 e 400 mg

Etionamida
Oral: comprimidos de 250 mg

Isoniazida
Oral: comprimidos de 100 e 300 mg; xarope com 50 mg/5 mL
Parenteral: 100 mg/mL para injeção

Pirazinamida
Oral: comprimidos de 500 mg

Rifabutina
Oral: cápsulas de 150 mg

Rifampicina
Oral: cápsulas de 150 e 300 mg
Parenteral: 600 mg em pó para injeção IV

Rifapentina
Oral: comprimidos de 150 mg

Rifaximina
Oral: comprimidos de 200 e 550 mg

FÁRMACOS USADOS NA HANSENÍASE

Clofazimina
Oral: cápsulas de 50 mg

Dapsona
Oral: comprimidos de 25 e 100 mg

[1] Os medicamentos usados contra micobactérias atípicas estão listados nos Capítulos 43 a 46.

REFERÊNCIAS

Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156 (2 Part 2):S1.

Gillespie SH et al.: Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:1169.

Hugonnet J-E et al.: Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Science 2009;323:1215.

Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC: Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860.

Kinzig-Schippers M et al.: Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1733.

Mitnick CD et al.: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2008;359:563.

Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN: In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. J Chemother 2005;17:169.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Part 2):S221.

Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:735.

von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O: Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. J Infect 2006;52:92.

Zhang Y, Yew WW: Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve ser colocado sob terapia com quatro fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Quando se utiliza um regime antirretroviral à base de inibidor da protease para tratamento do HIV, a rifabutina deve substituir a rifampicina por causa da grave interação medicamentosa entre a rifampicina e os inibidores da protease. O paciente está em risco aumentado de hepatotoxicidade a partir tanto da isoniazida quanto da pirazinamida devido à história da dependência crônica de álcool.

CAPÍTULO

48

Agentes antifúngicos

Don Sheppard, M.D., e Harry W. Lampiris, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos de idade procura a emergência hospitalar por causa de uma úlcera em expansão em sua perna esquerda. Ele tem história de neutropenia crônica e anemia dependente de transfusão secundária à síndrome mielodisplásica, a qual requer terapia crônica com desferroxamina para tratamento da sobrecarga de ferro hepática. O homem percebeu, a princípio, uma nodosidade avermelhada em sua perna enquanto pescava em sua cabana na floresta e pensou que fosse uma mordedura de carrapato. A nodosidade aumentou rapidamente, formando uma área avermelhada e edemaciada; depois, começou a ulcerar. O paciente recebeu dicloxacilina por via oral, mas não obteve melhora. Na emergência, ele se mostra febril, com 39°C, e não parece bem. Sua perna esquerda apresenta uma úlcera enegrecida de 6 por 12 cm, com edema e eritema adjacentes, a qual é bastante dolorosa. O hemograma completo demonstra uma contagem de neutrófilos absoluta de 300 e uma contagem de leucócitos totais de 1.000. Um desbridamento cirúrgico imediato proporciona amostras patológicas que demonstram hifas não septadas semelhantes a baquetas e extensa necrose tecidual. Qual terapia clínica inicial seria mais apropriada?

As infecções por fungos em seres humanos aumentaram drasticamente em incidência e gravidade nos últimos anos, devido sobretudo a avanços na cirurgia, tratamento do câncer, tratamento de pacientes com transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, epidemia de HIV e uso crescente de terapia com antibióticos de largo espectro. Tais mudanças resultaram em quantidades aumentadas de pacientes em risco de infecções fúngicas.

Durante muitos anos, a **anfotericina B** consistiu no único fármaco antifúngico eficaz disponível para uso sistêmico. Embora altamente efetiva em muitas infecções graves, ela também é bastante tóxica. Na últimas décadas, a farmacoterapia das doenças fúngicas sofreu uma revolução com a introdução dos fármacos **azóis** relativamente atóxicos (formulações orais e parenterais) e das **equinocandinas** (disponíveis apenas para administração parenteral). Os novos agentes nessas classes proporcionam uma terapia mais direcionada e menos tóxica do que os antigos agentes, como a anfotericina B, para os pacientes com infecções fúngicas sistêmicas. A terapia combinada está sendo reconsiderada, e há novas formulações de antigos agentes. Infelizmente, o aparecimento de organismos resistentes aos azóis, bem como o aumento do número de pacientes em risco de infecções micóticas, tem criado novos desafios.

Os fármacos antifúngicos atualmente disponíveis se situam nas seguintes categorias: fármacos sistêmicos (orais ou parenterais) para infecções sistêmicas, fármacos sistêmicos orais para infecções mucocutâneas e fármacos tópicos para infecções mucocutâneas.

■ FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS PARA INFECÇÕES SISTÊMICAS

ANFOTERICINA B

As anfotericinas A e B são antibióticos antifúngicos produzidos pelos *Streptomyces nodosus*. A anfotericina A não está em uso clínico.

Bioquímica e farmacocinética

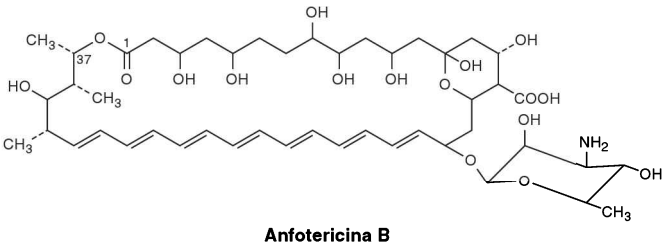
A anfotericina B é um polieno macrolídeo anfotérico (polieno = contém muitas duplas ligações; macrolídeo = contém um grande anel de lactona de 12 ou mais átomos). É quase insolúvel em água e, por conseguinte, preparada como uma suspensão coloidal de anfotericina B e desoxicolato sódico para injeção intravenosa. Diversas formulações foram desenvolvidas

TABELA 48-1 Propriedades da anfotericina B convencional e de algumas formulações lipídicas[1]

Fármaco	Forma física	Dosagem (mg/kg/dia)	$C_{máx}$	Depuração	Nefrotoxicidade	Toxicidade infusional	Custo diário ($)
Formulação convencional							
Anfotericina B	Micelas	1	...	...	...	...	24
Formulações lipídicas							
Formulação lipídica 1 (anfotericina B lipossomal)	Esferas	3-5	↑	↓	↓	↓	1.300
Formulação lipídica 2 (dispersão coloidal de anfotericina B)	Discos	5	↓	↑	↓	↑ (?)	660
Formulação lipídica 3 (anfotericina B complexo lipídico)	Fitas	5	↓	↑	↓	↓ (?)	570

[1] As alterações em $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima), depuração, nefrotoxicidade e toxicidade infusional relacionam-se com a anfotericina B convencional.

nas quais a anfotericina B é embalada em um sistema de liberação associado ao lipídeo (Tabela 48-1 e Quadro: Anfotericina B lipossomal).



Anfotericina B

A anfotericina B é mal absorvida a partir do trato gastrintestinal. Assim, na forma oral é eficaz apenas contra fungos dentro do lúmen do trato e não pode ser empregada no tratamento de doença sistêmica. A injeção intravenosa de 0,6 mg/kg/dia de anfotericina B resulta em níveis sanguíneos médios de 0,3 a 1 mcg/mL; o fármaco encontra-se ligado em mais de 90% às proteínas séricas. Embora seja metabolizada em sua maior parte, um pouco de anfotericina B é excretado lentamente na urina durante um período de vários dias. A meia-vida sérica é de cerca de 15 dias. O comprometimento hepático, o comprometimento renal e a diálise têm pouco impacto sobre as concentrações do fármaco; portanto, não há necessidade de qualquer ajuste da dose. O fármaco distribui-se amplamente na maioria dos tecidos, mas apenas 2 a 3% do nível sanguíneo é obtido no líquido cerebrospinal, exigindo, de forma ocasional, a terapia intratecal para determinados tipos de meningite fúngica.

Mecanismos de ação e resistência

A anfotericina B é seletiva em seu efeito antifúngico porque explora a diferença na composição lipídica das membranas celulares de fungos e mamíferos. O ergosterol, um esterol da membrana celular, é encontrado na membrana celular dos fungos, enquanto o esterol predominante das células de bactérias e seres humanos é o colesterol. A anfotericina B liga-se ao ergosterol e altera a permeabilidade da célula ao formar poros associados à anfotericina B na membrana celular (Figura 48-1). Conforme sugerido por sua bioquímica, a anfotericina B se combina com os lipídeos (ergosterol) ao longo do lado de sua estrutura rica em duplas ligações e se associa a moléculas de água ao longo do lado rico em hidroxila. Essa característica anfipática facilita a formação do poro por

Anfotericina B lipossomal

A terapia com anfotericina B com frequência é limitada pela toxicidade, em especial pelo comprometimento renal induzido pelo fármaco. Isso levou ao desenvolvimento de formulações medicamentosas lipídicas na suposição de que o fármaco embebido em lipídeo liga-se à membrana dos mamíferos de forma menos imediata, permitindo o uso das doses efetivas do fármaco com menor toxicidade. As preparações de anfotericina lipossomal embalam o fármaco ativo nos veículos de liberação lipídica, em contraste com as suspensões coloidais, que, outrora, eram as únicas formas disponíveis. A anfotericina liga-se aos lipídeos nestes veículos com afinidade entre a do ergosterol fúngico e a do colesterol humano. Então, o veículo lipídico serve como um reservatório de anfotericina, reduzindo a ligação inespecífica às membranas celulares humanas. A ligação preferencial permite uma redução da toxicidade sem sacrificar a eficácia e possibilita a utilização de doses maiores. Além disso, alguns fungos contêm lipases que podem liberar a anfotericina B diretamente no local da infecção.

Três das formulações estão disponíveis e apresentam propriedades farmacológicas distintas conforme resumido na Tabela 48-1. Embora os estudos clínicos tenham demonstrado diferentes toxicidades renais e relacionadas com a infusão, em comparação com a anfotericina B regular, não existem estudos que comparem as diferentes formulações entre si. Estudos limitados sugeriram, no máximo, uma melhora moderada na eficácia clínica das formulações lipídicas em comparação com a anfotericina B convencional. Como as preparações lipídicas são muito mais caras, sua utilização geralmente fica restrita aos pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento com anfotericina convencional.

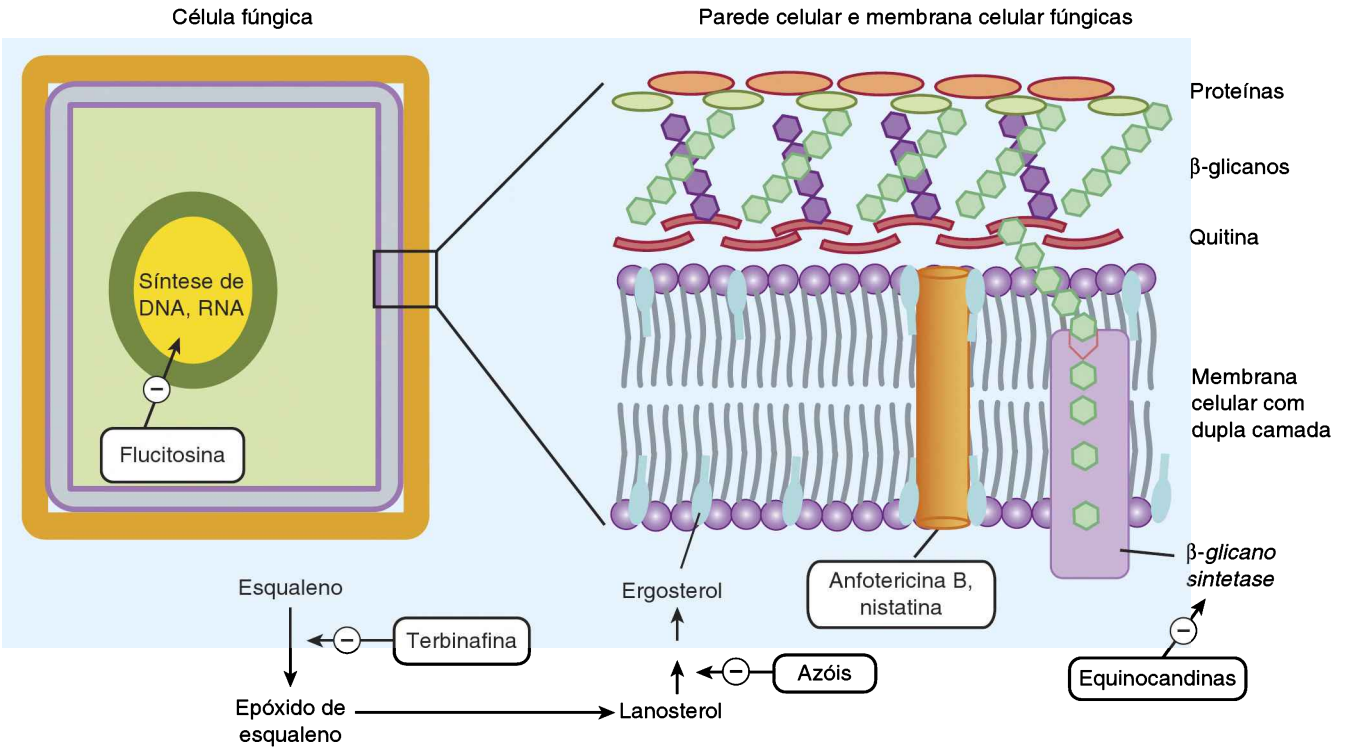


FIGURA 48-1 Alvos de medicamentos antifúngicos. Excetuando-se a flucitosina (e possivelmente a griseofulvina, não demonstrada), todos os antifúngicos atualmente disponíveis visam à membrana celular ou à parede celular fúngica.

meio de múltiplas moléculas de anfotericina, com as porções lipofílicas ao redor do exterior do poro e as regiões hidrofílicas revestindo o interior. O poro permite o extravasamento de íons intracelulares e macromoléculas, levando, adiante, à morte celular. A ligação com os esteróis da membrana humana acontece, contribuindo provavelmente para a toxicidade proeminente do fármaco.

A resistência à anfotericina B ocorre quando a ligação com o ergosterol é prejudicada, quer pela diminuição da concentração de ergosterol da membrana, quer pela modificação da molécula de esterol-alvo para reduzir sua afinidade com o fármaco.

Atividade antifúngica e usos clínicos

A anfotericina B permanece como o agente antifúngico com o mais amplo espectro de ação. Ela possui atividade contra as leveduras clinicamente significativas, inclusive *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*; contra os organismos causadores de micoses endêmicas, inclusive *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Coccidioides immitis*; contra mofos patogênicos, como *Aspergillus fumigatus*, e os agentes da mucormicose. Alguns organismos fúngicos, como a *Candida lusitaniae* e a *Pseudallescheria boydii*, demonstram resistência intrínseca à anfotericina B.

Devido a seu amplo espectro de atividade e ação fungicida, a anfotericina B permanece como um agente útil para quase todas as infecções micóticas com risco de vida, embora os agentes mais modernos e menos tóxicos a tenham substituído na maioria das condições. A anfotericina B com frequência é usada como regime de indução inicial para reduzir rapidamente a carga fúngica e, em seguida, substituída por um dos agentes azóis mais modernos (descritos adiante) para a terapia crônica ou prevenção da recidiva. Esta terapia de indução é particularmente importante para pacientes imunossuprimidos ou com pneumonia fúngica grave, meningite criptocócica grave ou infecções disseminadas por uma das micoses endêmicas, como histoplasmose ou coccidioidomicose. Gerada uma resposta clínica, então, com frequência, os pacientes continuam a terapia de manutenção com um azol; a terapia pode ser pelo restante da vida nos pacientes com alto risco de recidiva da doença. No tratamento da doença fúngica sistêmica, a anfotericina B é administrada por infusão intravenosa lenta em uma dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia. Na maioria dos casos, ela continua até uma dose total definida (p. ex., 1 a 2 g), em lugar de um espectro de tempo definido, conforme empregado com outros agentes antimicrobianos.

A terapia intratecal para a meningite fúngica é mal tolerada e temida pelas dificuldades relacionadas com a manutenção do acesso ao líquido cerebrospinal. Assim, a terapia intratecal com anfotericina B está sendo cada vez mais suplantada por outras terapias, embora permaneça como uma opção nos casos de infecções fúngicas do sistema nervoso central que não responderam a outros agentes.

A administração local ou tópica de anfotericina B tem sido utilizada com sucesso. As úlceras corneais micóticas e a ceratite podem ser curadas com gotas tópicas, bem como por injeção subconjuntival direta. A artrite fúngica foi tratada com injeção local auxiliar diretamente na articulação. A candidúria responde à irrigação vesical com anfotericina B, e demonstrou-se que esta via não produz toxicidade sistêmica significativa.

Efeitos colaterais

A toxicidade da anfotericina B pode ser dividida em duas amplas categorias: reações imediatas, relacionadas com a infusão do medicamento, e aquelas que ocorrem mais lentamente.

A. Toxicidade relacionada com a infusão

As reações relacionadas com a infusão são quase universais e consistem em febre, calafrios, espasmos musculares, vômitos, cefaleia e hipotensão. Diminuem ao se lentificar a velocidade de infusão ou ao se reduzir a dose diária. A pré-medicação com antitérmicos, anti-histamínicos, meperidina ou corticosteroides pode ser valiosa. Quando se inicia a terapia, muitos médicos administram uma dose de teste de 1 mg por via intravenosa a fim de calibrar a intensidade da reação. Isso pode servir como guia para um regime de dose inicial e para a estratégia de pré-medicação.

B. Toxicidade cumulativa

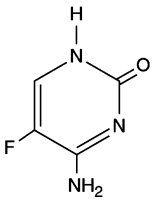
O comprometimento renal é a reação tóxica mais significativa. O comprometimento renal acontece em quase todos os pacientes tratados com doses clinicamente significativas de anfotericina. O grau de azotemia é variável e, com frequência, se estabiliza durante a terapia, porém pode ser grave o suficiente para exigir a diálise. Um componente reversível está associado à perfusão renal diminuída e representa uma forma de insuficiência renal pré-renal. Um componente irreversível resulta da lesão tubular renal e subsequente disfunção. A forma irreversível da nefrotoxicidade da anfotericina acontece no quadro da administração prolongada (dose cumulativa superior a 4 g). Em geral, a toxicidade renal se manifesta como acidose tubular renal e perda grave de potássio e magnésio. Há alguma evidência de que o componente pré-renal pode ser atenuado com a carga de sódio, razão pela qual constitui prática comum administrar infusões de soro fisiológico com doses diárias de anfotericina B.

As anormalidades das provas de função hepática são ocasionalmente observadas, assim como um grau variado de anemia decorrente da produção reduzida de eritropoietina pelas células tubulares renais lesionadas. Depois da terapia intratecal com anfotericina, convulsões e aracnoidite química podem se desenvolver, frequentemente com sequelas neurológicas graves.

FLUCITOSINA

Bioquímica e farmacocinética

A flucitosina (5-FC) foi descoberta em 1957 durante uma pesquisa por novos agentes antineoplásicos. Embora desprovida de propriedades anticâncer, ficou evidente que consistia em um potente agente antifúngico. A flucitosina é um análogo da pirimidina hidrossolúvel relacionado com o agente quimioterápico 5-fluorouracila (5-FU). Seu espectro de ação é muito mais estreito do que o da anfotericina B.



Flucitosina

A flucitosina está disponível na América do Norte apenas em uma formulação oral. A dosagem é de 100 a 150 mg/kg/dia em pacientes com função renal normal. Ela é bem absorvida (absorção superior a 90%), e as concentrações séricas alcançam o máximo em 1 a 2 horas depois de uma dose oral. A flucitosina liga-se pouco à proteína e penetra bem em todos os compartimentos hídricos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal. É eliminada por filtração glomerular com uma meia-vida de 3 a 4 horas e removida por hemodiálise. Os níveis se elevam com rapidez com o comprometimento renal e podem provocar reações tóxicas. É mais provável que a toxicidade aconteça em pacientes com Aids ou com insuficiência renal. As concentrações séricas máximas devem ser periodicamente medidas nos pacientes com insuficiência renal e mantidas entre 50 e 100 mcg/mL.

Mecanismos de ação e resistência

A flucitosina é captada pelas células fúngicas por meio da enzima citosina permease. É convertida em nível intracelular primeiramente a 5-FU e, em seguida, a monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina (FdUMP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP), os quais inibem a síntese de DNA e de RNA, respectivamente (Figura 48-1). As células humanas são incapazes de converter o fármaco original em seus metabólitos ativos, resultando em toxicidade seletiva.

A sinergia com a anfotericina B foi demonstrada *in vitro* e *in vivo*. Ela pode estar relacionada com a penetração aumentada da flucitosina através das membranas das células fúngicas lesionadas pela anfotericina. A sinergia com os azóis também foi percebida *in vitro*, embora o mecanismo seja desconhecido.

Acredita-se que a resistência seja medida pelo metabolismo alterado da flucitosina e, embora incomum nos isolados primários, que se desenvolva com rapidez no curso da monoterapia.

Usos clínicos e efeitos colaterais

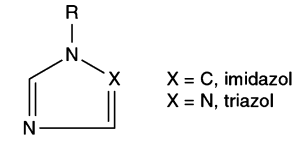
O espectro de atividade da flucitosina está restrito ao *C. neoformans*, algumas espécies de *Candida* e aos mofos dematiáceos que provocam a cromoblastomicose. A flucitosina não é empregada como agente isolado por causa de sua sinergia demonstrada com outros agentes e para evitar o desenvolvimento da resistência secundária. O uso clínico está restringido à terapia combinada, quer com a anfotericina B para a meningite criptocócica, quer com o itraconazol para a cromoblastomicose.

Os efeitos colaterais da flucitosina resultam do metabolismo (provavelmente pela flora intestinal) para o composto antineoplásico tóxico fluorouracila. A toxicidade da medula óssea com anemia, leucopenia e trombocitopenia constitui o efeito colateral mais comum; os distúrbios das enzimas hepáticas acontecem com menor frequência. Pode ocorrer uma forma de enterocolite tóxica. Parece haver uma janela terapêutica estreita, com um risco aumentado de toxicidade em níveis medicamentosos mais elevados e desenvolvimento rápido de resistência em concentrações inferiores às terapêuticas. O uso das determinações da concentração medicamentosa pode ser valioso para a redução da incidência de reações tóxicas, em especial quando a flucitosina é combinada a agentes nefrotóxicos, como a anfotericina B.

AZÓIS

Química e farmacocinética

Os azóis são compostos sintéticos que podem ser classificados como imidazóis ou triazóis de acordo com o número de átomos de nitrogênio no anel azólico de cinco membros, conforme indicado adiante. Os imidazóis consistem no cetoconazol, no miconazol e no clotrimazol (Figura 48-2). As duas últimas substâncias são utilizadas apenas na terapia tópica. Os triazóis incluem o itraconazol, o fluconazol, o voriconazol e o posaconazol.



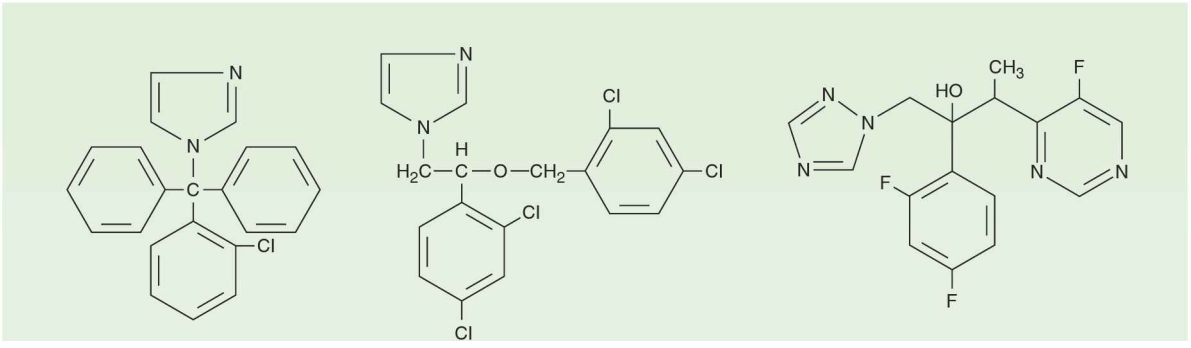
Núcleo azólico

A farmacologia de cada um dos azóis é própria e contribui para algumas das variações no uso clínico. A Tabela 48-2 resume as diferenças entre cinco dos azóis.

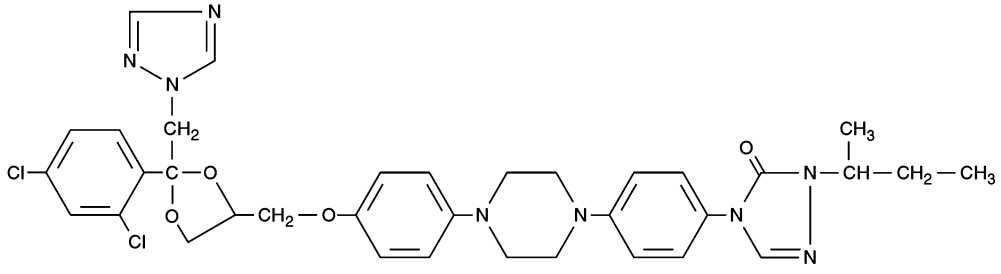
Mecanismos de ação e resistência

A terapia antifúngica dos fármacos azóis resulta da redução da síntese do ergosterol por meio da inibição das enzimas citocromo P450 fúngicas (Figura 48-1). A toxicidade seletiva dos medicamentos azóis resulta de sua maior afinidade com as enzimas citocromo P450 fúngicas do que com as humanas. Os imidazóis exibem um menor grau de seletividade do que os triazóis, contribuindo para maior incidência de interações medicamentosas e efeitos adversos.

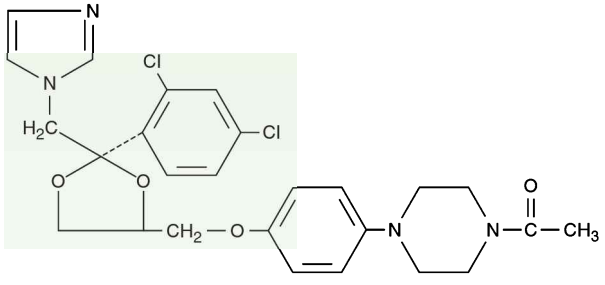
A resistência aos azóis ocorre por meio de múltiplos mecanismos. Outrora raras, quantidades crescentes de cepas resistentes têm sido relatadas, sugerindo que o uso crescente de tais agentes para profilaxia e terapia talvez esteja selecionando a resistência medicamentosa clínica em determinados ambientes.



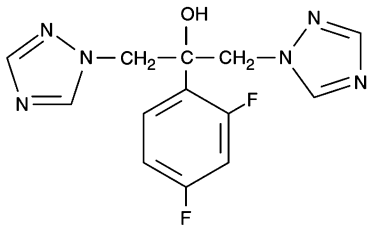
Clotrimazol **Miconazol** **Voriconazol**



Itraconazol



Cetoconazol



Fluconazol

FIGURA 48-2 Fórmulas estruturais de alguns azóis antifúngicos.

TABELA 48-2 Propriedades farmacológicas de cinco medicamentos azóis sistêmicos

	Solubilidade em água	Absorção	Relação da concentração LCR: Soro	$t_{1/2}$ (horas)	Eliminação	Formulações
Cetoconazol	Baixa	Variável	< 0,1	7-10	Hepática	Oral
Itraconazol	Baixa	Variável	< 0,01	24-42	Hepática	Oral, IV
Fluconazol	Alta	Alta	> 0,7	22-31	Renal	Oral, IV
Voriconazol	Alta	Alta	...	6	Hepática	Oral, IV
Posaconazol	Baixa	Alta	...	125	Hepática	Oral

Usos clínicos, efeitos colaterais e interações medicamentosas

O espectro de ação dos azóis é amplo, incluindo muitas espécies de *Candida*, *C. neoformans*, as micoses endêmicas (blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose), os dermatófitos e, no caso do itraconazol e do voriconazol, mesmo as infecções por *Aspergillus*. Os azóis também são úteis no tratamento de organismos com resistência intrínseca à anfotericina, como o *P. boydii*.

Como um grupo, os azóis são relativamente atóxicos. A reação adversa mais comum é o relativamente menor desconforto gastrintestinal. Relatou-se que todos os azóis provocam anormalidades nas enzimas hepáticas e, muito raramente, hepatite clínica. Os efeitos colaterais específicos aos agentes individuais são discutidos adiante.

Todos os fármacos azóis estão propensos a interações medicamentosas porque elas afetam o sistema de enzimas citocromo P450 dos mamíferos em alguma extensão. As reações mais significativas estão indicadas adiante.

CETOCONAZOL

O cetoconazol foi o primeiro azol introduzido na prática clínica. Ele se diferencia dos triazóis por sua maior propensão para inibir as enzimas citocromo P450 dos mamíferos — é menos seletivo em relação ao P450 fúngico do que os azóis mais modernos. Em consequência, o cetoconazol sistêmico deixou de ser usado clinicamente nos Estados Unidos e não é discutido aqui. Seu uso dermatológico é debatido no Capítulo 61.

ITRACONAZOL

O itraconazol está disponível sob as formas oral e intravenosa e é usado em uma dosagem de 100 a 400 mg/dia. A absorção do fármaco é aumentada pelo alimento e pelo pH gástrico baixo. Como outros azóis lipossolúveis, o itraconazol interage com as enzimas microssomais hepáticas, embora menos do que o cetoconazol. Uma importante interação medicamentosa consiste na biodisponibilidade reduzida do itraconazol quando administrado com as rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina). Ele não afeta a síntese de esteroide nos mamíferos, e seus efeitos sobre o metabolismo de outros medicamentos depurados por via hepática são muito menores do que os do cetoconazol. Enquanto o itraconazol demonstra potente atividade antifúngica, a eficácia pode ser limitada pela biodisponibilidade reduzida. As formulações mais modernas, inclusive uma preparação oral líquida e uma intravenosa, utilizaram ciclodextrano como molécula transportadora para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade. Como o cetoconazol, o itraconazol penetra mal no líquido cerebrospinal. O itraconazol é o azol de escolha no tratamento da doença provocada por fungos dimórficos *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Sporothrix*. O itraconazol apresenta atividade contra a espécie *Aspergillus*, mas foi substituído pelo voriconazol como o azol de escolha no tratamento da aspergilose. O itraconazol é bastante utilizado no tratamento de dermatofitose e da onicomicose.

FLUCONAZOL

O fluconazol demonstra um alto grau de solubilidade em água e boa penetração em líquido cerebrospinal. Diferente do cetoconazol e do itraconazol, sua biodisponibilidade oral é alta. As interações medicamentosas também são menos comuns porque o fluconazol apresenta o efeito mínimo de todos os azóis sobre as enzimas microssomais hepáticas. Por causa da menor quantidade de interações das enzimas hepáticas e melhor tolerância gastrintestinal, o fluconazol possui o mais amplo índice terapêutico dos azóis, permitindo a dosagem mais agressiva em diversas infecções por fungos. O fármaco está disponível nas formulações oral e intravenosa e é usado em uma dosagem de 100 a 800 mg/dia.

O fluconazol é o azol de escolha no tratamento e na profilaxia secundária da meningite criptocócica. Demonstrou-se que o fluconazol intravenoso equivale à anfotericina B no tratamento da candidemia em pacientes de UTI com contagens de leucócitos normais. O fluconazol é o agente mais empregado no tratamento da candidíase mucocutânea. A atividade contra os fungos dimórficos está limitada à doença por coccidioides, em particular na meningite, na qual as altas doses de fluconazol com frequência extinguem a necessidade da anfotericina B intratecal. O fluconazol não demonstra atividade contra *Aspergillus* ou outros fungos filamentosos.

O uso profilático do fluconazol reduziu a doença fúngica nos receptores de transplante de medula óssea e nos pacientes com Aids, mas o aparecimento de fungos resistentes ao fármaco aumentou as preocupações sobre sua indicação.

VORICONAZOL

O voriconazol está disponível nas formulações oral e intravenosa. A dosagem recomendada é de 400 mg/dia. O fármaco é bem absorvido por via oral; sua biodisponibilidade supera 90%,

e ele exibe menos ligação proteica do que o itraconazol. O metabolismo é predominantemente hepático. O voriconazol é um inibidor clinicamente relevante da CYP3A4 dos mamíferos, e a redução da dose de inúmeros medicamentos é necessária quando o voriconazol é iniciado. Estes incluem ciclosporina, tacrolimo e inibidores da HMG-CoA redutase. As toxicidades observadas incluem exantema e enzimas hepáticas elevadas. Os distúrbios visuais são comuns, ocorrendo em até 30% dos pacientes que recebem voriconazol intravenoso, englobando turvação e alterações na visão em cores ou luminosidade. As alterações costumam acontecer imediatamente após uma dose de voriconazol e desaparecem dentro de 30 minutos. A dermatite por fotossensibilidade é observada nos pacientes que recebem terapia oral crônica.

O voriconazol é similar ao itraconazol em seu espectro de ação, tendo excelente atividade contra espécies de *Candida* (inclusive espécies resistentes ao fluconazol, como a *Candida krusei*) e fungos dimórficos. O voriconazol é menos tóxico do que a anfotericina B e constitui o tratamento de escolha para aspergilose invasiva.

POSACONAZOL

O posaconazol é o mais novo dos triazóis a ser licenciado nos Estados Unidos. Está disponível apenas em formulação oral líquida e é utilizado em uma dosagem de 800 mg/dia, divididos em duas ou três doses. A absorção é melhorada quando administrado com refeições ricas em lipídeos. O posaconazol distribui-se com rapidez para os tecidos, resultando em altos níveis teciduais, mas níveis sanguíneos relativamente baixos. Alterações visuais não foram reportadas, porém interações medicamentosas com níveis aumentados de substratos CYP3A4, como tacrolimo e ciclosporina, foram documentadas.

O posaconazol é o membro da família dos azóis com o maior espectro, com atividade contra a maioria das espécies de *Candida* e *Aspergillus*. É o único agente com atividade significativa contra os agentes da mucormicose. Atualmente, está licenciado para uso na terapia de salvamento em casos de aspergilose invasiva, bem como na profilaxia das infecções fúngicas durante a quimioterapia de indução em casos de leucemia e em pacientes com transplante de medula óssea alogênica devido à doença do enxerto *versus* hospedeiro.

EQUINOCANDINAS

Bioquímica e farmacocinética

As equinocandinas constituem a mais nova classe de agentes antifúngicos a ser desenvolvida. Consistem em grandes peptídeos cíclicos ligados a um ácido graxo de cadeia longa. **Caspofungina**, **micafungina** e **anidulafungina** são os únicos agentes licenciados nesta categoria de antifúngicos, embora outros fármacos estejam sob pesquisa ativa. Estes agentes são ativos contra *Candida* e *Aspergillus*, mas não contra *C. neoformans* ou agentes da zigomicose e mucormicose.

As equinocandinas estão disponíveis apenas em formulações intravenosas. A caspofungina é administrada como uma dose de ataque única de 70 mg, seguida por uma dose diária de 50 mg. A caspofungina é hidrossolúvel e se liga à proteína. A meia-vida é de 9 a 11 horas, e que os metabólitos são excretados pelos rins e pelo trato gastrintestinal. Os ajustes de dose são necessários apenas na presença de insuficiência hepática grave. A micafungina demonstra propriedades similares com uma meia-vida de 11 a 15 horas e é utilizada em uma dose de 150 mg/dia no tratamento da candidíase esofágica, 100 mg/dia no tratamento da candidemia e de 50 mg/dia na profilaxia das infecções fúngicas. A anidulafungina possui meia-vida de 24 a 48 horas. Na candidíase esofágica, é administrada por via intravenosa a 100 mg no primeiro dia e 50 mg/dia depois disso durante 14 dias. Na candidemia, é recomendada uma dose de ataque de 200 mg e, depois dela, 100 mg/dia por, no mínimo, até 14 dias após a última hemocultura positiva.

Mecanismo de ação

As equinocandinas agem ao nível da parede celular fúngica ao inibirem a síntese do β(1-3)-glicano (Figura 48-1). Isso resulta em ruptura da parede da célula fúngica e morte celular.

Usos clínicos e efeitos colaterais

A caspofungina está licenciada para uso no tratamento das infecções por *Candida* disseminadas e mucocutâneas, bem como na terapia antifúngica empírica durante a neutropenia febril, tendo substituído a anfotericina B em grande parte na última indicação. Vale ressaltar que a caspofungina está licenciada para uso na aspergilose invasiva apenas como terapia de salvamento nos pacientes que não responderam à anfotericina B, e não como terapia primária. A micafungina está licenciada para uso no tratamento da candidíase mucocutânea e da candidemia, e na profilaxia das infecções por *Candida* em pacientes de transplante de medula óssea. A anidulafungina está aprovada para uso na candidíase esofágica e candidíase invasiva, inclusive na candidemia.

Os agentes equinocandinos são muito bem tolerados, com efeitos colaterais gastrintestinais menores e poucos relatos de rubor. As enzimas hepáticas elevadas foram notadas em diversos pacientes que recebem caspofungina em combinação com a ciclosporina, razão pela qual essa combinação deve ser evitada. Demonstrou-se que a micafungina aumenta os níveis de nifedipino, ciclosporina e sirolimo. A anidulafungina não parece ter interações medicamentosas significativas, porém a liberação de histamina pode acontecer durante a infusão intravenosa.

■ MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS ORAIS PARA INFECÇÕES MUCOCUTÂNEAS

GRISEOFULVINA

A griseofulvina é um medicamento fungistático muito insolúvel derivado de uma espécie de *Penicillium*. Seu único uso é o tratamento sistêmico da dermatofitose (ver Capítulo 61). É administrada em uma forma microcristalina na dosagem de 1 g/dia. A absorção é melhorada quando ingerida com alimentos gordurosos. O mecanismo de ação da griseofulvina em nível celular é

desconhecido, mas se deposita na pele recentemente formada, onde se liga à queratina, protegendo a pele contra nova infecção. Como sua ação consiste em evitar a infecção das novas estruturas cutâneas, a griseofulvina deve ser administrada por 2 a 6 semanas em casos de infecções cutâneas e de pelos para permitir a substituição da queratina infectada por estruturas resistentes. As infecções das unhas talvez necessitem de terapia durante meses para permitir o crescimento da nova unha protegida e, com frequência, são seguidas por recidiva. Os efeitos colaterais incluem síndrome alérgica semelhante à doença do soro, hepatite e interações medicamentosas com varfarina e fenobarbital. A griseofulvina foi substituída em grande parte por medicamentos antifúngicos mais modernos, como itraconazol e terbinafina.

TERBINAFINA

A terbinafina é uma alilamina sintética disponível sob a forma oral, utilizada na dosagem de 250 mg/dia. É usada no tratamento da dermatofitose, em especial onicomicose (ver Capítulo 61). Como a griseofulvina, a terbinafina é um medicamento queratofílico, mas, diferentemente daquela, é fungicida. Como os fármacos azóis, ela interfere na biossíntese do ergosterol, porém, em lugar de interagir com o sistema P450, a terbinafina inibe a enzima fúngica esqualeno epoxidase (Figura 48-1). Isso leva ao acúmulo do esterol esqualeno, o qual é tóxico ao organismo. Um comprimido administrado por dia durante 12 semanas atinge uma taxa de cura de até 90% da onicomicose e é mais efetivo do que a griseofulvina ou o itraconazol. Os efeitos colaterais são raros, consistindo principalmente em desconforto gastrintestinal e cefaleia. A terbinafina não parece afetar o sistema P450 e não demonstrou interações medicamentosas até o momento.

■ TERAPIA ANTIFÚNGICA TÓPICA

NISTATINA

A nistatina é um macrolídeo poliênico muito semelhante à anfotericina B. Também é tóxica para administração parenteral, por isso somente é empregada para fins tópicos. A nistatina está disponível em cremes, pomadas, supositórios e outras formas para aplicação na pele e nas mucosas. Não é absorvida em um grau significativo a partir da pele, das mucosas ou do trato gastrintestinal. Em consequência, a nistatina exibe pouca toxicidade, embora o uso oral com frequência seja limitado pelo sabor desagradável.

A nistatina é ativa contra a maior parte de organismos do tipo *Candida* e bastante utilizada com vistas à supressão das infecções locais. Algumas indicações comuns incluem monilíase orofaríngea, candidíase vaginal e infecções intertriginosas por *Candida*.

AZÓIS TÓPICOS

Os dois azóis mais empregados por via tópica são o clotrimazol e o miconazol, embora vários outros estejam disponíveis (ver "Preparações disponíveis"). Ambos têm venda livre e, com frequência, são usados para tratamento da candidíase vulvovaginal. As pastilhas de clotrimazol oral estão disponíveis para o tratamento da monilíase oral e constituem uma alternativa palatável à nistatina. Na forma de creme, ambos os agentes são úteis para as infecções dermatofíticas, inclusive tinha do corpo, tinha do pé e tinha crural. A absorção é desprezível, e os efeitos colaterais, raros.

A forma tópica e o xampu de cetoconazol também estão disponíveis e são úteis no tratamento da dermatite seborreica e da pitiríase versicolor. Vários outros azóis estão disponíveis para uso tópico (ver "Preparações disponíveis").

ALILAMINAS TÓPICAS

A terbinafina e a naftifina são as alilaminas disponíveis como cremes tópicos (ver Capítulo 61). Ambas são efetivas no tratamento da tinha do corpo e da tinha crural. São fármacos prescritos nos Estados Unidos.

RESUMO Medicamentos antifúngicos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
MACROLÍDEO POLIÊNICO				
• Anfotericina B	Forma poros nas membranas fúngicas (que contêm ergosterol), mas não nas membranas de mamíferos (que contêm colesterol)	A perda do conteúdo intracelular pelos poros é fungicida • amplo espectro de ação	Candidemia localizada e sistêmica • *Cryptococcus* • *Histoplasma* • *Blastomyces* • *Coccidioides* • *Aspergillus*	Oral, mas não absorvido • IV para uso sistêmico • intratecal para meningite fúngica • tópico para infecções oculares e vesicais • duração, dias • *Toxicidade*: Reações infusionais • comprometimento renal • *Interações:* Aditivo com outros fármacos tóxicos renais
• *Formulações lipídicas: Menor toxicidade, doses mais elevadas podem ser utilizadas*				
ANÁLOGO DA PIRIMIDINA				
• Flucitosina	Interfere com a síntese de DNA e RNA seletivamente nos fungos	Sinérgica com a anfotericina • toxicidade sistêmica no hospedeiro devido aos efeitos sobre o DNA e RNA	Infecções por *Cryptococcus* e cromoblastomicose	Oral • duração, horas • excreção renal • *Toxicidade:* Mielossupressão
AZÓIS				
• Cetoconazol	Bloqueia as enzimas P450 fúngicas e interfere na síntese de ergosterol	Pouco seletivo • interfere na função do P450 de mamíferos	Amplo espectro, mas a toxicidade restringe o uso à terapia tópica	Oral, tópico • *Toxicidade e interações:* Interfere na síntese de hormônios esteroides e no metabolismo de fármaco de fase 1
• Itraconazol	Idêntico ao cetoconazol	Muito mais seletivo do que o cetoconazol	Amplo espectro. *Candida, Cryptococcus,* blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose	Oral e IV • duração, 1 a 2 dias • penetra pouco no sistema nervoso central (SNC) • *Toxicidade e interações:* Baixa toxicidade
• *Fluconazol, voriconazol, posaconazol: O fluconazol apresenta excelente penetração no SNC, usado na meningite fúngica*				
EQUINOCANDINAS				
• Caspofungina	Bloqueia a β-glicano sintetase	Impede a síntese da parede celular fúngica	Fungicida para espécies de *Candida* • também usada na aspergilose	Apenas IV • duração, 11 a 15 horas • *Toxicidade:* Efeitos gastrintestinais menores, rubor • *Interações:* Aumenta os níveis de ciclosporina (evitar a combinação)
• *Micafungina, anidulafungina: A micafungina aumenta os níveis de nifedipino, ciclosporina, sirolimo; a anidulafungina é relativamente livre desta interação*				
ALILAMINA				
• Terbinafina	Inibe a epoxidação do esqualeno nos fungos • níveis aumentados são tóxicos para eles	Reduz o ergosterol • impede a síntese da membrana celular fúngica	Infecções fúngicas mucocutâneas	Oral • duração, dias • *Toxicidade:* Desconforto gastrintestinal, cefaleia, hepatotoxicidade • *Interações:* Nenhuma reportada

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Anfotericina B
Parenteral:
Formulação convencional: 50 mg em pó para injeção
Formulações lipídicas:
(Anfotericina B complexo lipídico): 100 mg/20 mL de suspensão para injeção
(Anfotericina B lipossomal): 50 mg em pó para injeção
(Anfotericina B dispersão coloidal): 50 e 100 mg em pó para injeção
Tópica: pomada, creme, loção a 3%

Anidulafungina
Parenteral: 50 mg em pó para injeção

Butenafina
Tópico: creme a 1%

Butoconazol
Tópico: creme vaginal a 2%

Caspofungina
Parenteral: 50 e 70 mg em pó para injeção

Cetoconazol
Oral: comprimidos de 200 mg
Tópico: creme a 2%, xampu

Clotrimazol
Tópico: creme a 1%, solução, loção; supositórios vaginais com 200 mg

Econazol
Tópico: creme a 1%

Fluconazol
Oral: comprimidos de 50, 100, 150, 200 mg; pó para suspensão de 10 e 40 mg/mL
Parenteral: 2 mg/mL em frascos de 100 e 200 mL

Flucitosina
Oral: capsulas de 250 e 500 mg

Griseofulvina
Oral micronizado: comprimidos de 125 e 250 mg; cápsula de 250 mg; suspensão de 125 mg/5 mL
Oral ultramicronizado:[1] comprimidos de 125, 165, 250 e 330 mg

Itraconazol
Oral: capsulas de 100 mg; solução com 10 mg/mL
Parenteral: 10 mg/mL para infusão IV

Mucafungina
Parenteral: 50 mg em pó para injeção

Miconazol
Tópico: creme a 2%, pó, *spray*; supositórios vaginais de 100 e 200 mg

Naftifina
Tópico: creme a 1%, gel

Natamicina
Tópico: suspensão oftálmica a 5%

Nistatina
Oral: comprimidos com 500.000 unidades
Tópico: creme, pomada e pó com 100.000 unidades/g; comprimidos vaginais com 100.000 unidades

Oxiconazol
Tópico; creme a 1%, loção

Posaconazol
Oral: suspensão com 40 mg/mL

Sulconazol
Tópico: creme, solução a 1%

Terbinafina
Oral: comprimidos com 250 mg
Tópico: creme e gel a 1%

Terconazol
Tópico: creme vaginal a 0,4% e 0,8%; supositórios vaginais com 80 mg

Tioconazol
Tópico: pomada vaginal a 6,5%

Tolnaftato
Tópico: creme, gel, solução e pó para aerossol a 1%

Voriconazol
Oral: comprimidos de 50 e 200 mg; suspensão oral com 40 mg/mL
Parenteral: frascos de 200 mg, reconstituído para uma solução de 5 mg/mL

[1] As formulações ultramicronizadas de griseofulvina são aproximadamente 1,5 vez mais potentes, miligrama por miligrama, do que as preparações micronizadas.

REFERÊNCIAS

Brüggemann RJ et al.: Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis 2009;48:1441.

Cornely OA et al.: Posazonacole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348.

Diekema DJ et al.: Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003;41:3623.

Groll A, Piscitelli SC, Walsh TJ: Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. Adv Pharmacol 1998;44:343.

Herbrecht R et al.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408.

Kim R, Khachikian D, Reboli AC: A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1479.

Pasqualotto AC, Denning DW: New and emerging treatments for fungal infection. J Antimicrob Chemoth 2008;61(Suppl 1):i19.

Rogers TR: Treatment of zygomycosis: Current and new options. J Antimicrob Chemother 2008;61(Suppl 1):i35.

Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formulations of amphotericin B. Clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998;27:603

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

As hifas não septadas semelhantes a halteres observadas nas culturas de amostras intraoperatórias do paciente são características de *Rhizopus*, um dos agentes da mucormicose. Este paciente deve ser tratado com uma série inicial prolongada de terapia com anfotericina B lipossomal e caspofungina e subsequente terapia supressiva crônica com posaconazol.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

49

Agentes antivirais

Sharon Safrin, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher branca de 35 anos de idade que recentemente realizou um teste soropositivo para HIV e para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B é encaminhada para avaliação. Ela se sente bem no geral, mas relata história de tabagismo. Ela bebe 3 a 4 cervejas por semana. Relata também história de uso de heroína; atualmente utiliza metadona. Essa mulher não tem nenhuma alergia conhecida a medicamentos. O exame físico revela sinais vitais normais, sem qualquer anormalidade. A contagem de leucócitos é de 5.800 células/mm^3, com contagem diferencial normal; a hemoglobina é de 11,8 g/dL; todas as provas de função hepática estão dentro dos limites normais; a contagem de células CD4 é de 278 células/mm^3, e a carga viral (RNA do HIV), de 110.000 cópias/mL. Que outros exames laboratoriais devem ser solicitados? Que medicamentos antirretrovirais você administraria inicialmente?

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, e a sua replicação depende primariamente dos processos de síntese da célula hospedeira. Por conseguinte, para que tenham eficácia, os agentes antivirais devem bloquear a entrada do vírus na célula ou a sua saída dela, ou ser ativos no interior da própria célula hospedeira. Como corolário, os inibidores não seletivos da replicação viral podem interferir na função da célula hospedeira e resultar em toxicidade.

Os progressos na quimioterapia antiviral começaram no início da década de 1950, quando a pesquisa de agentes antineoplásicos levou ao desenvolvimento de vários compostos novos capazes de inibir a síntese do DNA viral. Os dois fármacos antivirais de primeira geração, a 5-iododesoxiuridina e a trifluorotimidina, tinham pouca especificidade (i.e., inibem o DNA tanto do vírus quanto da célula hospedeira), tornando-os muito tóxicos para uso sistêmico. Entretanto, ambos são efetivos quando usados topicamente para o tratamento da ceratite herpética.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na replicação viral forneceu uma compreensão das etapas críticas do ciclo de vida dos vírus, que podem atuar como alvos potenciais da terapia antiviral. Recentemente, as pesquisas têm sido direcionadas para a identificação de fármacos com maior seletividade, maior potência, maior estabilidade *in vivo* e menor toxicidade. Há terapia antiviral para os vírus do herpes, da hepatite C (HCV), da hepatite B (HBV), do papiloma, da influenza e da imunodeficiência humana (HIV). Os agentes antivirais compartilham a propriedade comum de serem virustáticos; mostram-se ativos apenas contra o vírus em replicação e não afetam

ACRÔNIMOS E OUTROS NOMES

3TC	Lamivudina
AZT	Zidovudina (anteriormente azidotimidina)
CMV	Citomegalovírus
CYP	Citocromo P450
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
EBV	Vírus Epstein-Barr
FTC	Entricitabina
HBeAg	Antígeno E da hepatite
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HHV-6	Herpes-vírus humano-6
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSV	Vírus do herpes simples
INNTR	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
INTR	Inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa
IP	Inibidor da protease
RSV	Vírus sincicial respiratório
RVS	Resposta viral sustentada
UGT1A1	UDP glicuronosil transferase 1A1
VZV	Vírus da varicela-zoster

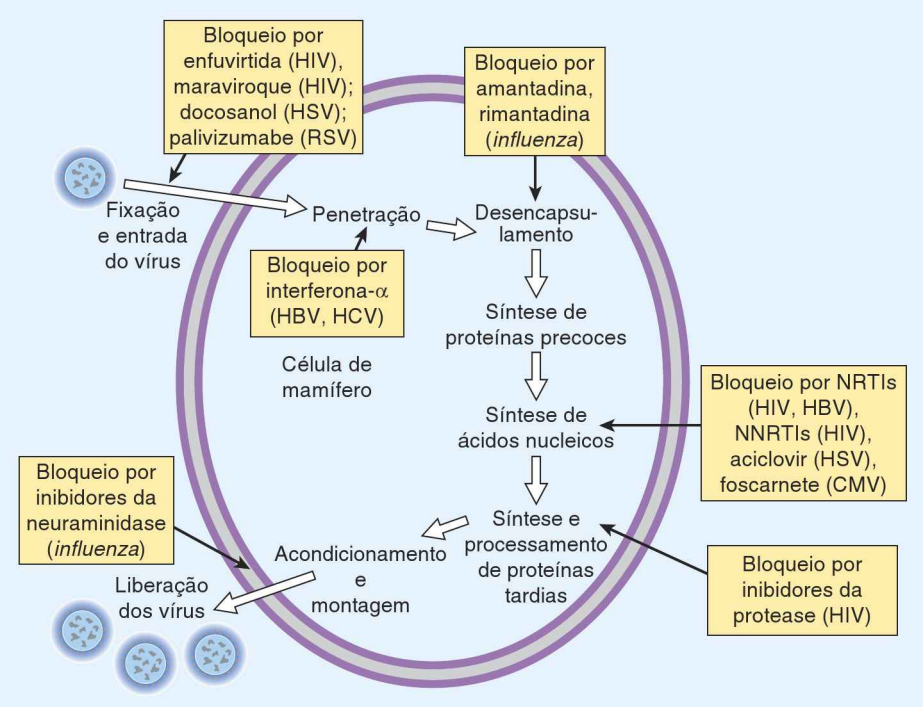


FIGURA 49-1 Os principais locais de ação dos fármacos antivirais. Nota: Acredita-se que as interferonas-α tenham múltiplos locais de ação. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010.)

os vírus latentes. Enquanto algumas infecções necessitam de monoterapia por um breve período de tempo (p. ex., aciclovir no caso do herpes-vírus simples), outras exigem terapia dupla durante períodos prolongados de tempo (interferona-alfa/ribavirina no caso de HCV); outras, ainda, necessitam de terapia com múltiplos fármacos por períodos de tempo indefinidos (HIV). Em doenças crônicas, como a hepatite viral e a infecção pelo HIV, a inibição potente da replicação viral é crucial para limitar a extensão da lesão sistêmica.

A replicação viral consiste em várias etapas (Figura 49-1): (1) fixação do vírus a receptores presentes na superfície da célula hospedeira; (2) entrada do vírus através da membrana da célula hospedeira; (3) desencapsulamento do ácido nucleico viral; (4) síntese de proteínas reguladoras precoces, como, por exemplo, polimerases de ácidos nucleicos; (5) síntese de novo RNA ou DNA viral; (6) síntese de proteínas estruturais tardias; (7) montagem (maturação) de partículas virais; (8) liberação da célula. Os agentes antivirais podem atuar potencialmente contra qualquer uma dessas etapas.

■ AGENTES USADOS NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES PELOS VÍRUS DO HERPES SIMPLES (HSV) E DA VARICELA-ZOSTER (VZV)

Três análogos de nucleosídeos orais foram aprovados para o tratamento das infecções pelos vírus do herpes simples (HSV) e da varicela-zoster (VZV): o aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir. Esses fármacos apresentam mecanismos de ação semelhantes e indicações comparáveis para uso clínico. Todos são bem tolerados. O aciclovir tem sido o mais estudado; foi o primeiro a obter aprovação e é o único dos três que está disponível nos EUA para uso intravenoso. Estudos clínicos comparativos demonstraram uma eficácia semelhante desses três fármacos no tratamento do HSV, porém com superioridade modesta do fanciclovir e do valaciclovir no tratamento das infecções por herpes-zoster.

ACICLOVIR

O aciclovir (Figura 49-2) é um derivado acíclico da guanosina, com atividade clínica contra HSV-1, HSV-2 e VZV, porém aproximadamente 10 vezes mais potente contra HSV-1 e HSV-2 do que contra VZV. Possui atividade *in vitro* contra o vírus Epstein-Barr (EBV), o citomegalovírus (CMV) e o herpes-vírus humano-6 (HHV-6), mas de intensidade mais fraca.

São necessárias três etapas de fosforilação para a ativação do aciclovir. Inicialmente, o aciclovir é convertido no derivado monofosfato pela timidina-cinase específica do vírus e, a seguir, nos compostos di- e trifosfato pelas enzimas celulares do hospedeiro (Figura 49-3). Devido à necessidade da cinase viral para a sua fosforilação inicial, o aciclovir é seletivamente ativado — e o metabólito ativo acumula-se — somente nas células infectadas. O trifosfato de aciclovir inibe a síntese de DNA viral por dois mecanismos: competição com o desoxiGTP pela DNA-polimerase viral, resultando em ligação ao modelo de DNA na forma de complexo irreversível, e interrupção da cadeia após incorporação no DNA viral.

A biodisponibilidade do aciclovir oral é baixa (15 a 20%) e não é afetada pela presença de alimento. Dispõe-se de uma formulação intravenosa. As formulações tópicas produzem altas

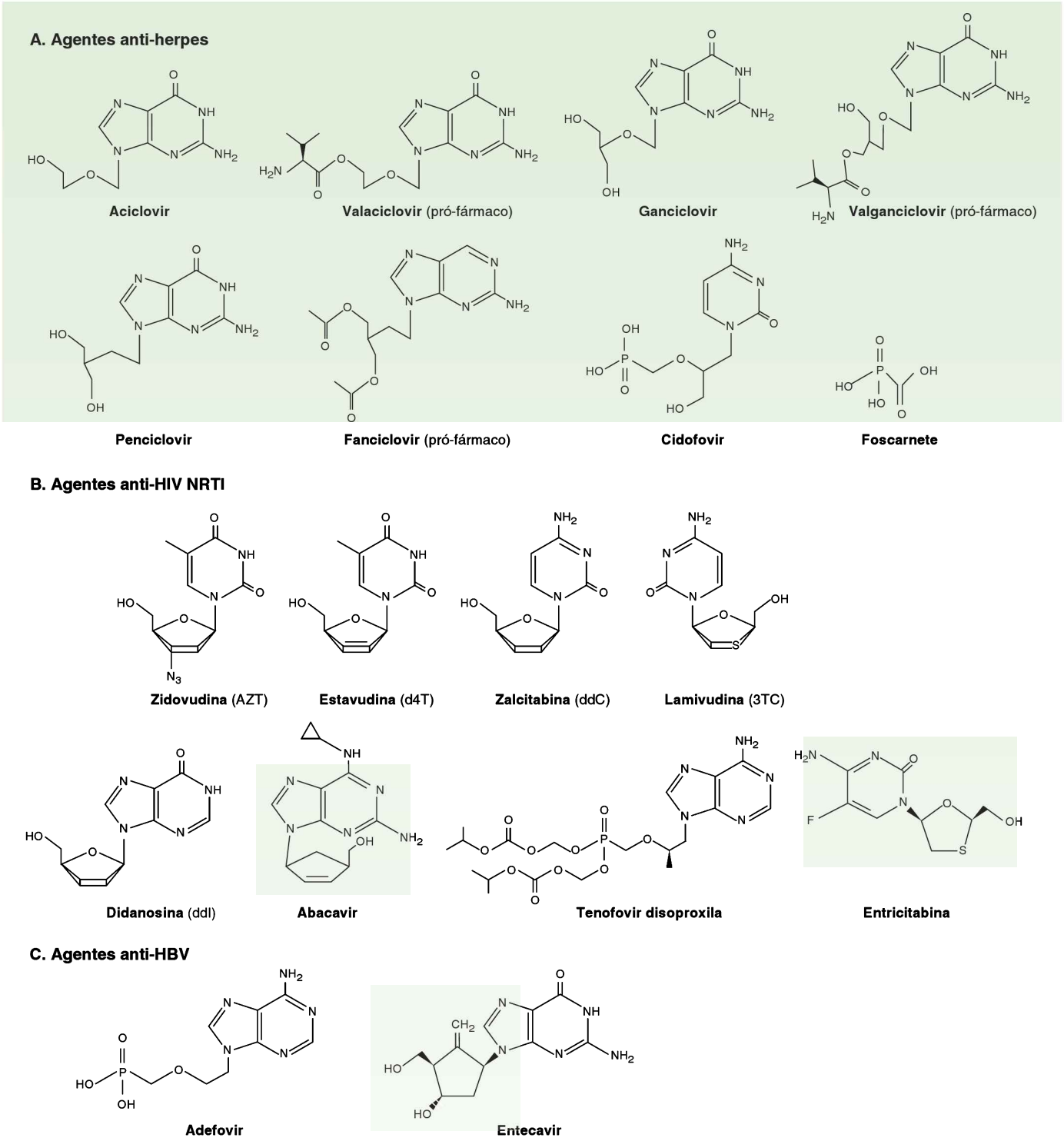


FIGURA 49-2 Estruturas químicas de alguns análogos de nucleosídeos e nucleotídeos antivirais.

concentrações nas lesões herpéticas, porém as concentrações sistêmicas do fármaco são indetectáveis por essa via.

O aciclovir é depurado principalmente por filtração glomerular e secreção tubular. A meia-vida é de 2,5 a 3 horas em pacientes com função renal normal e de 20 horas em pacientes com anúria. O aciclovir sofre rápida difusão na maioria dos tecidos e líquidos orgânicos. As concentrações no líquido cerebrospinal são de 20 a 50% dos níveis séricos.

O aciclovir oral tem múltiplas aplicações. Nos primeiros episódios de herpes genital, o aciclovir oral diminui a duração dos sintomas em aproximadamente 2 dias, o tempo de cicatrização das lesões em 4 dias, e a duração da disseminação viral em 7 dias. No herpes genital recorrente, o ciclo é encurtado em 1 a 2 dias. O tratamento do primeiro episódio de herpes genital não altera a frequência nem a intensidade dos surtos recorrentes. A supressão de longo prazo com aciclovir oral em pacientes com recidivas

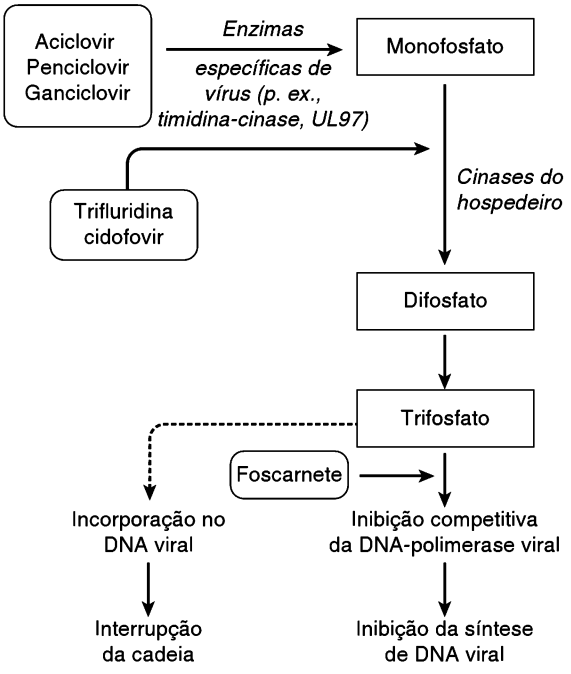


FIGURA 49-3 Mecanismo de ação dos agentes anti-herpesvírus

frequentes do herpes genital diminui a frequência de recidivas sintomáticas e de eliminação assintomática do vírus, reduzindo, assim, a taxa de transmissão sexual. Entretanto, os surtos podem reaparecer com a interrupção do aciclovir supressor. No herpes labial recorrente, o aciclovir oral tem benefício modesto. Em contrapartida, a terapia com aciclovir diminui significativamente o número total de lesões, a duração dos sintomas e a eliminação do vírus em pacientes com varicela (se for iniciado 24 horas após o aparecimento do exantema) ou zoster cutâneo (quando administrado dentro de 72 horas). Entretanto, como o VZV é menos sensível ao aciclovir do que o HSV, são necessárias doses mais altas (Tabela 49-1). Quando administrado de modo profilático a pacientes submetidos a transplante de órgãos, o aciclovir oral ou intravenoso impede a reativação da infecção pelo HSV. Evidências de estudos clínicos recentes sugerem que o uso diário de aciclovir (400 mg, duas vezes ao dia) pode reduzir tanto a carga viral plasmática do HIV-1 quanto o risco de progressão de doença associada ao HIV em indivíduos infectados por HSV-2 e HIV-1.

O aciclovir intravenoso constitui o tratamento de escolha para a encefalite por herpes simples, infecção neonatal por HSV e infecções graves por HSV ou VZV (Tabela 49-1). Nos pacientes imunocomprometidos com infecção por VZV, o aciclovir em administração intravenosa diminui a incidência de disseminação cutânea e visceral.

O creme de aciclovir tópico é substancialmente menos efetivo do que a terapia oral na infecção primária por HSV. Não tem nenhum benefício no tratamento do herpes genital recorrente.

Pode surgir resistência ao aciclovir em casos de infecção por HSV ou VZV, por causa de uma alteração da timidina-cinase ou da DNA-polimerase do vírus, e há relatos de infecções clinicamente resistentes em hospedeiros imunocomprometidos. Os vírus isolados clínicos são, em sua maioria, resistentes em consequência da deficiência da atividade da timidina-cinase; portanto, exibem resistência cruzada ao valaciclovir, ao fanciclovir e ao ganciclovir. Agentes como o foscarnete, o cidofovir e a trifluridina não necessitam de ativação pela timidina-cinase viral e, portanto, mantêm a sua atividade contra as cepas resistentes ao aciclovir (Figura 49-3).

Em geral, o aciclovir é bem tolerado. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de náuseas, diarreia e cefaleia. A infusão intravenosa pode estar associada à toxicidade renal reversível (i.e., nefropatia cristalina ou nefrite intersticial) ou efeitos neurológicos (p. ex., tremores, delírios, convulsões). Todavia, esses efeitos são incomuns com hidratação adequada e quando se evita a administração de infusão rápida. O aciclovir em altas doses provoca lesão cromossômica e atrofia testicular em ratos, porém não há evidências de teratogenicidade, redução na produção de espermatozoides ou alterações citogenéticas dos linfócitos do sangue periférico em pacientes submetidos à supressão diária do herpes genital por mais de 10 anos. Em um estudo recente, não foi observada nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 1.150 lactentes expostos ao aciclovir durante o primeiro trimestre.

O uso concomitante de agentes nefrotóxicos pode aumentar o potencial de nefrotoxicidade. A probenecida e a cimetidina diminuem a depuração do aciclovir e aumentam a exposição. Podem ocorrer sonolência e letargia em pacientes em uso concomitante de zidovudina e aciclovir.

VALACICLOVIR

O valaciclovir é o éster L-valil do aciclovir (Figura 49-2). É rapidamente convertido em aciclovir após administração oral por hidrólise enzimática de primeira passagem no fígado e no intestino, resultando em níveis séricos três a cinco vezes maiores do que os obtidos com o aciclovir oral, aproximando-se daqueles alcançados com a administração intravenosa de aciclovir. A biodisponibilidade oral é de 54 a 70%, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 50% dos níveis séricos. A meia-vida de eliminação é de 2,5 a 3,3 horas.

Os usos aprovados do valaciclovir incluem tratamento dos primeiros episódios ou de recidivas do herpes genital, supressão do herpes genital recorrente, tratamento de 1 dia do herpes orolabial e tratamento para varicela e herpes-zoster (Tabela 49-1). Foi constatado que o valaciclovir em dose única ao dia para supressão crônica em indivíduos com herpes genital recorrente diminui bastante o risco de transmissão sexual. Em estudos clínicos comparativos com aciclovir para o tratamento de pacientes com zoster, as taxas de cicatrização cutânea foram semelhantes, porém o valaciclovir esteve associado a uma menor duração da dor associada ao zoster. Constatou-se também que o valaciclovir em doses mais altas (2 g, 4 vezes/dia) é efetivo na prevenção da doença por CMV após transplante de órgãos, quando comparado com placebo.

Em geral, o valaciclovir é bem tolerado, embora ocorram, em certas ocasiões, náuseas, cefaleia, vômitos ou exantema. Em doses altas, foi relatada a ocorrência de confusão, alucinações e convulsões. Os pacientes com Aids em uso crônico de valaciclovir em altas doses (i.e., 8 g/dia) apresentaram incidência aumentada de intolerância gastrintestinal, bem como púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica; essa dose também esteve associada a confusão e alucinações em pacientes submetidos a transplante. Em um estudo recente, não houve nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 181 lactentes expostos ao valaciclovir durante o primeiro trimestre.

TABELA 49-1 Agentes usados no tratamento ou na prevenção das infecções por herpes-vírus simples (HSV) e vírus varicela-zoster (VZV)

	Via de administração	Uso	Dose e esquema recomendados para adultos
Aciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	400 mg, 3 vezes/dia, ou 200 mg, 5 vezes/dia × 7-10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	400 mg, 3 vezes/dia, ou 200 mg, 5 vezes/dia ou 800 mg, 2 vezes/dia, × 3-5 dias ou 800 mg, 3 vezes/dia, × 2 dias
		Tratamento do herpes genital em hospedeiro infectado pelo HIV	400 mg, 3-5 vezes/dia, × 5-10 dias
		Supressão do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	400-800 mg, 2-3 vezes/dia
		Tratamento da proctite herpética	400 mg, 5 vezes/dia, até cicatrização
		Tratamento do herpes orolabial	400 mg, 5 vezes/dia, × 5 dias
		Tratamento da varicela (idade ≥ 2 anos)	800 mg, 4 vezes/dia, × 5 dias
		Tratamento do zoster	800 mg, 5 vezes/dia, × 7-10 dias
	Intravenosa	Tratamento da infecção grave por HSV	5 mg/kg a cada 8 horas × 7-10 dias
		Tratamento do herpes mucocutâneo no hospedeiro imunocomprometido	10 mg/kg a cada 8 horas × 7-14 dias
		Tratamento da encefalite herpética	10-15 mg/kg a cada 8 horas × 14-21 dias
		Tratamento da infecção neonatal pelo HSV	10-20 mg/kg a cada 8 horas × 14-21 dias
		Tratamento da varicela ou zoster no hospedeiro imunossuprimido	10 mg/kg a cada 8 horas × 7 dias
	Tópica (creme a 5%)	Tratamento do herpes labial	Uma fina camada cobrindo a lesão, 5 vezes/dia, × 4 dias
Fanciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	500 mg, 3 vezes/dia, × 5-10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	1.000 mg, 2 vezes/dia, × 1 dia
		Tratamento do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	500 mg, 2 vezes/dia, × 5-10 dias
		Supressão do herpes genital	250 mg, 2 vezes/dia
		Supressão do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	500 mg, 2 vezes/dia
		Tratamento do herpes orolabial	1.500 mg em dose única
		Supressão do herpes orolabial ou genital	250-500 mg, 2 vezes/dia
		Zoster	500 mg, 3 vezes/dia, × 7 dias
Valaciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	1.000 mg, 2 vezes/dia, × 10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	500 mg, 2 vezes/dia, × 3 dias
		Tratamento do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	500-1.000 mg, 2 vezes/dia, × 5-10 dias
		Supressão do herpes genital	500-1.000 mg, 1 vez/dia
		Supressão do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	500 mg, 2 vezes/dia
		Herpes orolabial	2.000 mg, 2 vezes/dia, × 1 dia
		Varicela (idade ≥12 anos)	20 mg/dia, 3 vezes/dia, × 5 dias (máximo de 1 g, 3 vezes/dia)
		Zoster	1 g 3 vezes/dia, × 7 dias
Foscarnete[1]	Intravenosa	Infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir	40 mg/kg a cada 8 horas até a cicatrização
Docosanol	Tópica (creme a 10%)	Herpes labial recorrente	Uma fina camada cobrindo a lesão, a cada 2 horas, × 4 dias
Penciclovir	Tópica (creme a 1%)	Herpes labial ou herpes genital	Uma fina camada cobrindo a lesão, a cada 2 horas, × 4 dias
Trifluridina	Tópica (solução a 1%)	Infecção pelo HSV resistente ao aciclovir	Uma fina camada cobrindo a lesão, 5 vezes/dia, até a cicatrização

[1] É preciso reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal.

HSV, herpes-vírus simples; VZV, vírus varicela-zoster

FANCICLOVIR

O fanciclovir é o pró-fármaco éster diacetil do 6-desoxipenciclovir, um análogo acíclico da guanosina (Figura 49-2). Após administração oral, o fanciclovir sofre rápida desacetilação e é oxidado a penciclovir pelo metabolismo de primeira passagem. Mostra-se ativo *in vitro* contra HSV-1, o HSV-2, VZV, EBV e HBV. À semelhança do aciclovir, a ativação por fosforilação é catalisada pela timidina-cinase específica de vírus nas células infectadas, seguida de inibição competitiva da DNA-polimerase viral para bloquear a síntese de DNA. Entretanto, ao contrário do aciclovir, o penciclovir não produz interrupção da cadeia. O trifosfato de penciclovir exibe menor afinidade com a DNA-polimerase viral do que o trifosfato de aciclovir, porém alcança concentrações intracelulares mais altas. Os mutantes clínicos do HSV mais comumente encontrados apresentam deficiência de timidina-cinase; eles exibem resistência cruzada ao aciclovir e ao fanciclovir.

A biodisponibilidade do penciclovir com a administração oral de fanciclovir é de 70%. A meia-vida intracelular do trifosfato de penciclovir é prolongada, de 7 a 20 horas. O penciclovir é excretado principalmente na urina.

O fanciclovir oral mostra-se efetivo no tratamento do primeiro episódio e das recidivas do herpes genital, bem como na supressão diária crônica do herpes genital, e no tratamento do herpes labial e do zoster agudo (Tabela 49-1). A administração do fanciclovir em dose única ao dia acelera significativamente o tempo de cicatrização do herpes genital recorrente e do herpes labial. A comparação do fanciclovir com o valaciclovir no tratamento do herpes-zoster em pacientes imunocompetentes mostrou taxas semelhantes de cicatrização cutânea e resolução da dor; ambos os fármacos reduziram a duração da dor associada ao zoster em comparação com o aciclovir.

Em geral, o fanciclovir oral é bem tolerado, embora possam ocorrer cefaleia, náuseas ou diarreia. À semelhança do aciclovir, foi demonstrada a ocorrência de toxicidade testicular em animais aos quais foram administradas doses repetidas do fármaco. Entretanto, homens em uso de fanciclovir diariamente (250 mg, a cada 12 horas), durante 18 semanas, não apresentaram nenhuma alteração na morfologia ou motilidade dos espermatozoides. Em um estudo recente, não houve nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 32 lactentes expostos ao fanciclovir durante o primeiro trimestre. A incidência de adenocarcinoma de mama também aumentou em fêmeas de ratos tratadas com fanciclovir durante 2 anos.

PENCICLOVIR

O penciclovir, um análogo da guanosina, é o metabólito ativo do fanciclovir, disponível para uso tópico. O creme de penciclovir (a 1%) reduz a duração do herpes labial ou genital recorrente (Tabela 49-1). Quando aplicado dentro de 1 hora após o início dos sintomas prodrômicos, com aplicação contínua a cada 2 horas durante o dia, por um período de 4 dias, o tempo mediano até a cicatrização foi reduzido em 17 horas quando comparado com o do placebo. Os efeitos colaterais são raros, embora ocorram reações no local de aplicação em cerca de 1% dos pacientes.

DOCOSANOL

O docosanol é um álcool alifático de 22 carbonos saturado que inibe a fusão entre a membrana plasmática e o envelope do HSV, impedindo, assim, a entrada do vírus nas células e a sua replicação subsequente. O creme de docosanol tópico a 10% está disponível sem a necessidade de prescrição; ocorrem reações no local de aplicação em cerca de 2% dos pacientes. Quando aplicado 12 horas após o início dos sintomas prodrômicos, 5 vezes ao dia, o tempo mediano de cicatrização foi reduzido em 18 horas, em comparação com o do placebo no herpes orolabial recorrente.

TRIFLURIDINA

A trifluridina (trifluorotimidina) é um nucleosídeo de pirimidina fluorado que inibe a síntese do DNA viral em HSV-1, HSV-2, CMV, vírus da vacínia e alguns adenovírus. É fosforilada no interior da célula por enzimas celulares do hospedeiro e, a seguir, compete com o trifosfato de timidina por sua incorporação por meio da ação da DNA-polimerase viral (Figura 49-3). A incorporação do trifosfato de trifluridina no DNA viral e no hospedeiro impede o seu uso sistêmico. A aplicação de uma solução a 1% mostra-se efetiva no tratamento da ceratoconjuntivite e ceratite epitelial recorrente causada por HSV-1 ou HSV-2. A aplicação cutânea de uma solução de trifluridina, isoladamente ou em associação com interferona-α, tem sido usada com sucesso no tratamento de infecções por HSV resistentes ao aciclovir.

AGENTES EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O valomaciclovir é um inibidor da DNA-polimerase viral. Encontra-se em fase de avaliação clínica para uso no tratamento de pacientes com infecção aguda por VZV (herpes-zóster) e infecção aguda por EBV (mononucleose infecciosa).

■ FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR CITOMEGALOVÍRUS

As infecções por citomegalovírus (CMV) ocorrem principalmente na presença de imunossupressão avançada e, via de regra, resultam da reativação de infecção latente. A disseminação da infecção leva ao desenvolvimento de doenças de órgãos-alvo, inclusive retinite, colite, esofagite, doença do sistema nervoso central e pneumonite. Embora a incidência em pacientes infectados pelo HIV tenha diminuído bastante com o advento da potente terapia antirretroviral, a reativação clínica da infecção por CMV após transplante de órgãos continua prevalente.

A disponibilidade do valganciclovir oral e do implante intraocular de ganciclovir diminuiu o uso do ganciclovir, do foscarnete e do cidofovir por via intravenosa no tratamento de doença de órgãos-alvo por CMV (Tabela 49-2). O valganciclovir oral substituiu, em grande parte, o ganciclovir oral, em virtude da menor quantidade de comprimidos necessária.

GANCICLOVIR

O ganciclovir é um análogo acíclico da guanosina (Figura 49-2) que exige a sua ativação por trifosforilação antes de inibir a DNA-polimerase viral. A fosforilação inicial é catalisada pela proteinocinase específica de vírus, a fosfotransferase UL97 nas células infectadas pelo CMV. O composto ativado inibe competitivamente a DNA-polimerase viral e provoca o término do alongamento do DNA viral (Figura 49-3). O ganciclovir

TABELA 49-2 Fármacos usados no tratamento da infecção pelo citomegalovírus (CMV)

Fármaco	Via de administração	Uso	Dose recomendada para adultos[1]
Valganciclovir	Oral	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 900 mg 2 vezes/dia × 21 dias
			Manutenção: 900 mg/dia
	Oral	Profilaxia contra o CMV (pacientes submetidos a transplante)	900 mg/dia
Ganciclovir	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 5 mg/kg a cada 12 horas × 14-21 dias
			Manutenção: 5 mg/kg/dia ou 6 mg/kg, 5 vezes por semana
	Oral	Profilaxia contra o CMV	1 g 3 vezes/dia
		Tratamento da retinite por CMV	1 g 3 vezes/dia
	Implante intraocular	Tratamento da retinite por CMV	4,5 mg a cada 5-8 meses
Foscarnete	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 60 mg/kg a cada 8 horas ou 90 mg/kg a cada 12 horas × 14-21 dias
			Manutenção: 90-120 mg/kg/dia
Cidofovir	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 5 mg/kg/semana × 2 semanas
			Manutenção: 5 mg/kg a cada semana

[1] A dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.

apresenta atividade *in vitro* contra CMV, HSV, VZV, EBV, HHV-6 e HHV-8. Sua atividade contra o CMV é até 100 vezes maior do que a do aciclovir.

O ganciclovir pode ser administrado por via intravenosa ou oral, ou por implante intraocular. A biodisponibilidade do ganciclovir oral é baixa. As concentrações no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 50% das concentrações séricas do fármaco. A meia-vida de eliminação é de 4 horas, e a intracelular é prolongada até 16 a 24 horas. A depuração do fármaco está relacionada linearmente com a da creatinina. O ganciclovir é depurado de imediato por hemodiálise.

Foi constatado que o ganciclovir por via intravenosa retarda a progressão da retinite por CMV em pacientes com Aids. A terapia dupla com foscarnete e ganciclovir é mais efetiva no retardo da evolução da retinite do que a administração isolada de cada fármaco (ver "Foscarnete"), embora os efeitos colaterais sejam combinados. O ganciclovir por via intravenosa também é usado no tratamento de colite, esofagite e pneumonite por CMV (com frequência esta última é tratada com uma associação de ganciclovir e imunoglobulina anticitomegalovírus intravenosa) em pacientes imunocomprometidos. O ganciclovir intravenoso, seguido de ganciclovir oral ou de altas doses de aciclovir oral, diminui o risco de infecção por CMV em receptores de transplante. O ganciclovir por via oral está indicado para prevenção da doença de órgãos-alvo por CMV em pacientes com Aids, bem como para terapia de manutenção da retinite causada por CMV após indução. Embora seja menos efetivo do que na forma intravenosa, o ganciclovir oral está associado à diminuição do risco de mielossupressão e complicações associadas ao uso de cateter. O risco de sarcoma de Kaposi é reduzido em pacientes com Aids submetidos a tratamento a longo prazo com ganciclovir, presumivelmente devido à sua atividade contra o HHV-8.

O ganciclovir também pode ser administrado por via intraocular no tratamento da retinite por CMV, por meio de injeção intravítrea direta ou implante intraocular. Foi constatado que o implante retarda a progressão da retinite em maior grau do que a terapia sistêmica com ganciclovir. É necessária a substituição cirúrgica do implante a intervalos de 5 a 8 meses. Recomenda-se a terapia concomitante com um agente anti-CMV sistêmico para evitar o desenvolvimento de doença de órgãos-alvo por CMV em outros locais.

A resistência ao ganciclovir aumenta com a duração de seu uso. A mutação mais comum, que ocorre em UL97, resulta em níveis diminuídos da forma trifosforilada (i.e., ativa) do ganciclovir. A mutação menos comum em UL54 na DNA-polimerase resulta em níveis mais altos de resistência e em resistência cruzada potencial com cidofovir e foscarnete. Recomenda-se a realização de um teste de sensibilidade antiviral em pacientes com suspeita clínica de resistência, com substituição por terapias alternativas e redução concomitante da terapia imunossupressora, se possível. Pode-se considerar também a adição de hiperimunoglobulina anti-CMV.

O efeito colateral mais comum do tratamento sistêmico com ganciclovir consiste em mielossupressão, em particular após administração intravenosa. A mielossupressão pode ser aditiva em pacientes em uso concomitante de zidovudina, azatioprina ou micofenolato de mofetila. Outros efeitos colaterais potenciais incluem náuseas, diarreia, febre, exantema, cefaleia, insônia e neuropatia periférica. Raramente, foi relatada a ocorrência de toxicidade do sistema nervoso central (confusão, convulsões, transtorno psiquiátrico) e hepatotoxicidade. O ganciclovir é mutagênico em células de mamíferos e carcinogênico e embriotóxico em altas doses em animais e resulta em ausência de espermatogênese. A importância clínica desses dados pré-clínicos ainda não está bem esclarecida.

Os níveis de ganciclovir podem aumentar em pacientes em uso concomitante de probenecida ou trimetoprima. A administração concomitante de gangiclovir com didanosina pode resultar em níveis elevados de didanosina.

VALGANCICLOVIR

O valganciclovir é um pró-fármaco éster L-valil do ganciclovir que ocorre em uma mistura de dois diastereômeros (Figura 49-2). Após administração oral, ambos os diastereômeros são rapidamente hidrolisados a gangiclovir por esterases presentes na parede intestinal e no fígado.

O valganciclovir é bem absorvido e rapidamente metabolizado na parede intestinal e no fígado a ganciclovir; não foi detectado nenhum outro metabólito. A biodisponibilidade do valganciclovir oral é de 60%, e recomenda-se que o fármaco seja ingerido com alimentos. A $ASC_{0\text{-}24h}$ que resulta do

valganciclovir (900 mg 1 vez/dia) assemelha-se àquela observada após a administração de 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso uma vez ao dia, sendo aproximadamente 1,65 vez a do ganciclovir oral. A principal via de eliminação é renal, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. As concentrações plasmáticas de valganciclovir são reduzidas em cerca de 50% por hemodiálise.

O valganciclovir está indicado para tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids, bem como para prevenção da doença por CMV em pacientes de alto risco submetidos a transplante de rim, coração e rim-pâncreas. Os efeitos adversos, as interações medicamentosas e os padrões de resistência são iguais àqueles associados ao ganciclovir.

FOSCARNETE

O foscarnete (ácido fosfonofórmico) é um análogo de pirofosfato inorgânico (Figura 49-2) que inibe diretamente a DNA-polimerase do herpes-vírus, a RNA-polimerase e a transcriptase reversa do HIV, sem exigir ativação por fosforilação. O foscarnete bloqueia o sítio de ligação de pirofosfato dessas enzimas e inibe a clivagem do pirofosfato de trifosfatos de desoxinucleotídeo. Apresenta atividade *in vitro* contra HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8, HIV-1 e HIV-2.

O foscarnete está disponível apenas em formulação intravenosa; sua baixa biodisponibilidade oral e a ocorrência de intolerância gastrintestinal impedem o seu uso oral. As concentrações no líquido cerebrospinal ficam entre 43 e 67% das concentrações séricas no estado de equilíbrio dinâmico. Embora a meia-vida plasmática média do foscarnete seja de 3 a 7 horas, até 30% do fármaco podem depositar-se no osso, com meia-vida de vários meses. As repercussões clínicas dessa deposição não são conhecidas. A depuração do foscarnete é sobretudo renal e diretamente proporcional à depuração da creatinina. As concentrações séricas do fármaco são reduzidas em cerca de 50% por hemodiálise.

O foscarnete mostra-se efetivo no tratamento de retinite, colite e esofagite por CMV, infecção por HSV resistente ao aciclovir e infecção por VZV resistente ao aciclovir. A dose de foscarnete precisa ser titulada de acordo com a depuração da creatinina calculada antes de cada infusão. O uso de uma bomba de infusão para controlar a velocidade de infusão é importante a fim de impedir a ocorrência de toxicidade, e são necessários grandes volumes de líquido, devido à pouca solubilidade do fármaco. A associação do ganciclovir com foscarnete é sinérgica *in vitro* contra o CMV, e foi constatado ser superior a qualquer um dos agentes usados isoladamente para retardar a progressão da retinite. Entretanto, observa-se também um aumento da toxicidade quando esses fármacos são administrados em concomitância. À semelhança do ganciclovir, foi observada uma redução da incidência de sarcoma de Kaposi em pacientes que receberam tratamento de longo prazo com foscarnete.

O foscarnete tem sido administrado por via intravítrea no tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids, porém os dados sobre a sua eficácia e segurança estão incompletos.

A resistência ao foscarnete no HSV e CMV isolados deve-se a mutações pontuais no gene da DNA-polimerase e está associada a exposição prolongada ou repetida ao fármaco. Foram também descritas mutações no gene da transcriptase reversa do HIV-1. Embora os isolados de CMV resistentes ao foscarnete tenham resistência cruzada ao ganciclovir, a atividade do foscarnete é mantida contra isolados de CMV resistentes ao ganciclovir e ao cidofovir.

Os efeitos colaterais potenciais do foscarnete consistem em comprometimento renal, hipo ou hipercalcemia, hipo ou hiperfosfatemia, hipopotassemia e hipomagnesemia. A administração prévia de soro fisiológico ajuda a evitar a nefrotoxicidade; deve-se evitar também a administração concomitante de fármacos com potencial nefrotóxico (p. ex., anfotericina B, pentamidina, aminoglicosídeos). O risco de hipocalcemia grave, em decorrência da quelação de cátions divalentes, aumenta com o uso concomitante de pentamidina. As úlceras genitais associadas à terapia com foscarnete podem ser produzidas pelos níveis elevados do fármaco ionizado na urina. Foi relatada a ocorrência de náuseas, vômitos, anemia, elevação das enzimas hepáticas e fadiga; o risco de anemia pode ser aditivo em pacientes em uso concomitante de zidovudina. Os efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central consistem em cefaleia, alucinações e convulsões; o risco de convulsões pode aumentar com o uso concomitante de imipenem. Em estudos pré-clínicos, o foscarnete provocou lesão cromossômica.

CIDOFOVIR

O cidofovir (Figura 49-2) é um análogo de nucleotídeo de citosina, com atividade *in vitro* contra CMV, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-6, HHV-8, adenovírus, poxvírus, poliomavírus e papilomavírus humano. Ao contrário do ganciclovir, a fosforilação do cidofovir ao difosfato ativo não depende de enzimas virais (Figura 49-3); por conseguinte, a atividade é mantida contra cepas de CMV ou HSV com alteração ou deficiência da timidina-cinase. O difosfato de cidofovir atua como potente inibidor e como substrato alternativo da DNA-polimerase viral, inibindo competitivamente a síntese de DNA e incorporando-se na cadeia de DNA viral. Os vírus isolados com resistência ao cidofovir tendem a exibir resistência cruzada com o ganciclovir, porém conservam a sua sensibilidade ao foscarnete.

Embora a meia-vida terminal do cidofovir seja de cerca de 2,6 horas, o metabólito ativo, o difosfato de cidofovir, apresenta meia-vida intracelular prolongada de 17 a 65 horas, possibilitando, assim, um grande intervalo entre as doses. Um metabólito separado, a fosfocolina de cidofovir, apresenta meia-vida de pelo menos 87 horas e pode atuar como reservatório intracelular do fármaco ativo. A penetração no líquido cerebrospinal é baixa. A eliminação ocorre por secreção tubular renal ativa. A hemodiálise de alto fluxo reduz os níveis séricos de cidofovir em aproximadamente 75%.

O cidofovir por via intravenosa mostra-se efetivo no tratamento da retinite por CMV e tem sido usado experimentalmente no tratamento de infecções por adenovírus, papilomavírus humano e poxvírus. O cidofovir por via intravenosa deve ser administrado com probenecida em altas doses (2 g, 3 horas antes da infusão, e 1 g, 2 e 8 horas depois), que bloqueia a secreção tubular ativa e diminui a nefrotoxicidade do fármaco. Antes de cada infusão, a dose de cidofovir precisa ser ajustada de acordo com alterações na depuração calculada da creatinina ou na presença de proteína urinária, sendo necessária uma hidratação adjuvante agressiva. A instituição da terapia com cidofovir está contraindicada para pacientes com insuficiência renal. Não se recomenda a administração intravítrea direta do cidofovir, devido à sua toxicidade ocular.

O principal efeito colateral do cidofovir por via intravenosa consiste em nefrotoxicidade tubular proximal dependente da dose, que pode ser reduzida por meio de hidratação prévia com soro fisiológico. Podem ocorrer proteinúria, azotemia, acidose metabólica e síndrome de Fanconi. Deve-se evitar a

administração concomitante de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., anfotericina B, aminoglicosídeos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, pentamidina, foscarnete). A administração prévia de foscarnete pode aumentar o risco de nefrotoxicidade. Outros efeitos colaterais potenciais incluem uveíte, hipotonia ocular e neutropenia (15 a 24%). O uso concomitante de probenecida pode resultar em outras toxicidades ou interações medicamentosas (ver Capítulo 36). O cidofovir é mutagênico, gonadotóxico e embriotóxico e provocou o desenvolvimento de adenocarcinomas mamários em ratos.

■ FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS

Foram feitos avanços significativos na terapia antirretroviral desde a introdução do primeiro agente, a zidovudina, em 1987 (Tabela 49-3). Com a aquisição de maiores conhecimentos da dinâmica viral por meio do uso de testes de carga viral e resistência, ficou evidente que a terapia de combinação com fármacos de potência máxima deverá reduzir a replicação viral para o menor nível possível e diminuir a probabilidade de emergência de resistência. Dessa maneira, a administração de terapia antirretroviral de combinação, que consiste em pelo menos três agentes antirretrovirais, tornou-se o padrão de tratamento. A sensibilidade viral a fármacos específicos varia entre pacientes e pode mudar com o passar do tempo, devido ao desenvolvimento de resistência. Por conseguinte, essas associações precisam ser escolhidas com cuidado e individualizadas de acordo com paciente, assim como mudanças em determinado esquema. Além da potência e da sensibilidade, outros fatores importantes na seleção de fármacos para determinado paciente incluem tolerabilidade, conveniência e otimização da adesão do paciente ao tratamento.

O RNA genômico retroviral atua como modelo para a síntese de uma cópia de DNA de filamento duplo, o pró-vírus (Figura 49-4). A síntese do pró-vírus é mediada por uma DNA-polimerase dependente de RNA codificada pelo vírus ou "transcriptase reversa". O pró-vírus é transferido para o núcleo e integrado no DNA do hospedeiro. A transcrição desse DNA integrado é regulada principalmente por mecanismos celulares.

Na atualidade, dispõe-se de seis classes de agentes antirretrovirais para uso: os inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs), os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), os inibidores da protease (PIs), os inibidores da fusão, os antagonistas do receptor CCR5 e os inibidores da integrase. À medida que novos agentes se tornam disponíveis, vários fármacos mais antigos têm o seu uso reduzido, devido a seu perfil de segurança subótimo ou à sua potência antiviral inferior. É importante reconhecer que a elevada taxa de mutação do HIV-1 por ciclo de replicação resulta em grande potencial de variação genotípica. Foi relatada a ocorrência de resistência genotípica para cada um dos fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis. O tratamento que retarda ou interrompe a replicação é crítico para se reduzir o número de mutações cumulativas, assim como o uso de associações de fármacos com diferentes padrões de sensibilidade.

A discussão dos agentes antirretrovirais neste capítulo é específica ao HIV-1. Convém assinalar que a sensibilidade *in vitro* do HIV-2 aos NRTIs assemelha-se à do HIV-1, embora com menor barreira genética à resistência. Observa-se uma resistência inata do HIV-2 aos NNRTIs, devido a uma estrutura diferente das bolsas de ligação dos NNRTIs às transcriptases reversas; a enfuvirtida (ver adiante) carece de atividade contra o HIV-2. Os dados sobre a atividade dos IPs e do maraviroque contra o HIV-2 são escassos e inconclusivos.

INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os NRTIs atuam por inibição competitiva da transcriptase reversa do HIV-1; a sua incorporação na cadeia de DNA viral em crescimento provoca a interrupção prematura da cadeia, devido à inibição da ligação ao nucleotídeo (Figura 49-4). Cada um desses fármacos exige ativação intracitoplasmática por meio de fosforilação por enzimas celulares, produzindo a forma trifosfato.

As mutações típicas que causam resistência incluem M184V, L74V, D67N e M41L. A terapia com lamivudina ou com entricitabina tende a selecionar rapidamente a mutação M184V em esquemas que não são totalmente supressores. Enquanto a mutação M184V confere uma redução da sensibilidade ao abacavir, didanosina e zalcitabina, sua presença pode restaurar a sensibilidade fenotípica à zidovudina. A mutação K65R está associada à redução da sensibilidade ao tenofovir, abacavir, lamivudina e entricitabina.

Todos os NRTIs podem estar associados a toxicidade mitocondrial, provavelmente devido à inibição da gama DNA-polimerase mitocondrial. Com menos frequência, pode ocorrer acidose láctica com esteatose hepática, que pode ser fatal. O tratamento com NRTI deve ser suspenso na presença de níveis rapidamente crescentes de aminotransferase, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica de causa desconhecida. Os análogos da timidina, a zidovudina e a estavudina, podem estar particularmente associados a dislipidemia e resistência à insulina. Além disso, algumas evidências sugerem um risco aumentado de infarto do miocárdio em pacientes que usam abacavir ou didanosina, exigindo mais investigação.

ABACAVIR

O abacavir é um análogo da guanosina (Figura 49-2) bem absorvido após administração oral (83%), não sendo afetado pela presença de alimento. A meia-vida sérica é de 1,5 hora. O fármaco sofre glicuronidação e carboxilação hepáticas. Os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de um terço dos níveis plasmáticos.

O abacavir com frequência é coadministrado com lamivudina, e há uma formulação de associação em dose fixa, administrado uma vez ao dia. O abacavir também está disponível em associação de dose fixa com lamivudina e zidovudina.

A resistência de alto nível ao abacavir parece exigir pelo menos duas ou três mutações concomitantes e, portanto, tende a desenvolver-se lentamente.

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, algumas vezes fatais, em até 8% dos pacientes que recebem abacavir; essas reações podem ser mais graves em associação a uma dose única ao dia. Os sintomas, que geralmente aparecem nas primeiras 6 semanas de terapia, consistem em febre, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

Pode-se verificar a presença de sintomas respiratórios, como dispneia, faringite e tosse, e ocorre exantema em cerca de 50% dos pacientes. Pode haver anormalidades laboratoriais, como discreta elevação dos níveis séricos de aminotransferase ou de creatinocinase, porém esses achados são inespecíficos.

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis

Fármaco	Classe de fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Abacavir	NRTI[1]	300 mg, 2 vezes/dia, ou 600 mg/dia	Recomenda-se a realização de teste para se excluir a presença do alelo HLA-B5701 antes de se iniciar a terapia	Exantema, reação de hipersensibilidade, náuseas. Possível aumento de infarto do miocárdio	Evitar o consumo de álcool
Atazanavir	PI[2]	400 mg/dia ou 300 mg/dia com ritonavir, 100 mg/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimento. Separar a dose da ddI ou de antiácidos com intervalo de 1 hora. Separar a dose de cimetidina e de outros agentes redutores de ácido com intervalo de 12 horas	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, neuropatia periférica, exantema, cutâneo hiperbilirrubinemia indireta, prolongamento do intervalo PR e/ou QT_c	Ver rodapé 4 para contraindicações de medicamentos. Além disso, evitar o uso de etravirina, fosamprenavir, nevirapina e inibidores da bomba de prótons. Evitar na presença de insuficiência hepática grave
Darunavir	PI[2]	Previamente tratados: 600 mg, 2 vezes/dia, com ritonavir, 100 mg, 2 vezes/dia Sem experiência em tratamento: 800 mg/dia, com ritonavir, 100 mg/dia. Os comprimidos podem ser dissolvidos em água	Tomar com alimento	Diarreia, cefaleia, náuseas, exantema, hiperlipidemia, ↑ enzimas hepáticas, ↑ amilase sérica	Evitar em pacientes com alergia às sulfonamidas. Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados
Delavirdina	NNTRI	400 mg, 3 vezes/dia	Separar a dose da ddI ou de antiácidos com intervalo de 1 hora	Exantema, ↑ enzimas hepáticas, cefaleia, náuseas, diarreia	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Evitar também o uso concomitante de fosamprenavir e rifabutina. Teratogênica em ratos
Didanosina (ddI)	NTRI[1]	Comprimidos, 400 mg ao dia ou 200 mg, 2 vezes/dia,[3] ajustados para o peso corporal. Pó tamponado, 250 mg 2 vezes/dia[3]	30 min antes ou 2 horas depois das refeições. Separar a dose das fluoroquinolonas e das tetraciclinas com intervalo de 2 horas	Neuropatia periférica, pancreatite, diarreia, náuseas, hiperuricemia. Possível aumento no infarto do miocárdio	Evitar o uso concomitante de fármacos neuropáticos (p. ex., estavudina, zalcitabina, isoniazida), ribavirina e álcool. Não administrar com tenofovir.
Efavirenzo	NNTRI	600 mg/dia	Tomar com estômago vazio. Recomenda-se inicialmente a administração da dose ao se deitar a fim de minimizar os efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central	Efeitos sobre o sistema nervoso central, exantema, ↑ enzimas hepáticas, cefaleia, náuseas	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Teratogênico em primatas
Entricitabina	NTRI[1]	200 mg/dia.[3] Os comprimidos podem ser dissolvidos em água	Refrigerar a solução oral	Cefaleia, diarreia, náuseas, astenia, hiperpigmentação cutânea	Não administrar lamivudina concomitantemente. Evitar o uso de dissulfiram e metronidazol com solução oral
Enfuvirtida	Inibidor de fusão	90 mg por via subcutânea, 2 vezes/dia	Conservar em temperatura ambiente na forma de pó; refrigerar após reconstituição	Reações no local de injeção, reação de hipersensibilidade	
Estavudina	NTRI[1]	30-40 mg, 2 vezes/dia, dependendo do peso corporal[3]		Neuropatia periférica, lipodistrofia, hiperlipidemia, fraqueza neuromuscular ascendente rapidamente progressiva (rara), pancreatite	Evitar o uso concomitante de zidovudina e fármacos neuropáticos (p. ex., ddI, zalcitabina, isoniazida)
Etravirina	NNTRI	200 mg, 2 vezes/dia	Tomar depois de uma refeição; não tomar com estômago vazio	Exantema, náuseas, diarreia	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com outros NNTRIs, indinavir, atazanavir-ritonavir, fosamprenavir-ritonavir, tipranavir-ritonavir ou qualquer IP sem reforço

(*continua*)

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis (*continuação*)

Fármaco	Classe de fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Fosamprenavir	PI[2]	1.400 mg, 2 vezes/dia, ou 700 mg, 2 vezes/dia, com ritonavir, 100 mg 2 vezes/dia, ou 1.400 mg/dia, com ritonavir, 100 a 200 mg ao dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Separar a dose de antiácidos ou de didanosina com intervalo de ± 1 hora. Evitar refeições concomitantes com alto teor de gordura	Diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia, exantema, cefaleia, parestesias periorais, ↑ enzimas hepáticas	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com etravirina; não administrar com lopinavir/ritonavir ou na presença de insuficiência hepática grave Evitar também o uso de cimetidina, dissulfiram, metronidazol, vitamina E, solução oral de ritonavir e consumo de álcool quando for usada a solução oral
Indinavir	PI[2]	800 mg, 3 vezes/dia, ou 800 mg, 2 vezes/dia, com ritonavir, 100 a 200 mg, 2 vezes/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Melhor com estômago vazio. Ingerir pelo menos 1.500 mL de líquido diariamente. Separar a dose de ddI com intervalo de 1 hora. Conservar no recipiente original, que contém dessecante	Nefrolitíase, náusea, hiperbilirrubinemia indireta, cefaleia, astenia, visão embaçada	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com etravirina
Lamivudina	NRTI[1]	150 mg, 2 vezes/dia, ou 300 mg/dia[3]		Náuseas, cefaleia, tontura, fadiga	Não administrar com zalcitabina
Lopinavir/ritonavir	PI/PI[2]	Previamente tratados: 400 mg/100 mg, 2 vezes/dia Sem experiência em tratamento: 800 mg/200 mg/dia. Pode ser necessário um ajuste da dose na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimento, separar a dose de ddI com intervalo de 1 hora. Conservar as cápsulas e a solução em refrigerador	Diarreia, dor abdominal, náuseas, hipertrigliceridemia, cefaleia, ↑ enzimas hepáticas	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados Evitar também o uso de fosamprenavir. Evitar a administração de dissulfiram e metronidazol com a solução oral
Maraviroque	Inibidor da CCR5	300 mg, 2 vezes/dia; 150 2 vezes/dia com inibidores da CYP3A; 600 mg, 2 vezes/dia, com indutores da CYP3A[3]		Dor muscular e articular, diarreia, transtorno do sono, ↑ enzimas hepáticas	Ver rodapé 4 para medicamentos que precisam ser coadministrados com cautela. Evitar a rifampicina
Nelfinavir	PI[2]	750 mg, 3 vezes/dia, ou 1.250 mg, 2 vezes/dia	Tomar com alimento.	Diarreia, náuseas, flatulência	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com etravirina
Nevirapina	NNTRI	200 mg, 2 vezes/dia Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Escalonar a dose a partir de 200 mg/dia, durante 14 dias, para diminuir a frequência de exantema	Exantema, hepatite (ocasionalmente fulminante), náuseas, cefaleia	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com atazanavir
Raltegravir	Inibidor da integrase	400 mg, 2 vezes/dia Aumentar a dose para 800 mg, 2 vezes/dia, quando administrado com rifampicina	Separar a dose de antiácidos com intervalo de ± 4 horas	Diarreia, náuseas, fadiga, cefaleia, tontura, dores musculares, ↑ creatinocinase	Evitar o uso de rifampicina
Ritonavir	PI[2]	600 mg, 2 vezes/dia	Tomar com alimento. Separar a dose de ddI com intervalo de 2 horas. Escalonar a dose a partir de 300 mg, 2 vezes/dia durante 1-2 semanas, para melhorar a tolerância Refrigerar as cápsulas, mas não a solução oral	Náuseas, diarreia, parestesias, hepatite	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Evitar o uso de dissulfiram e metronidazol com a solução oral
Saquinavir	PI[2]	1.000 mg, 2 vezes/dia, com ritonavir, 100 mg, 2 vezes/dia	Tomar 2 horas após uma refeição completa. Recomenda-se a refrigeração	Náuseas, diarreia, rinite, dor abdominal, dispepsia, exantema	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Evitar na presença de insuficiência hepática grave. Usar filtro solar, devido a um aumento da fotossensibilidade. Evitar o uso concomitante de cápsulas de alho

(*continua*)

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis (*continuação*)

Fármaco	Classe de fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Tenofovir	NRTI[1]	300 mg/dia[3]	Tomar com alimentos	Náuseas, diarreia, vômitos, flatulência, cefaleia, insuficiência renal	Evitar o uso concomitante de atazanavir, probenecida, didanosina
Tipranavir	PI[2]	500 mg, 2 vezes/dia, com ritonavir, 200 mg, 2 vezes/dia. Evitar o uso na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimentos. Separar a dose de ddI com intervalo de pelo menos 2 horas. Evitar o uso de antiácidos. Evitar a sua administração a pacientes com alergias às sulfonamidas. Refrigerar necessariamente	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal exantema, ↑ enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia	Ver rodapé 4 para medicamentos contraindicados. Evitar o uso concomitante de fosamprenavir, saquinavir, etravirina. Não administrar a pacientes com risco de sangramento
Zalcitabina	NTRI[1]	0,75 mg, 3 vezes/dia[3]	Administrar 1 horas antes ou 2 horas depois de um antiácido	Neuropatia periférica; ulcerações orais, pancreatite, cefaleia, náuseas, exantema, artralgias	Evitar o uso concomitante de cimetidina; evitar a administração concomitante de fármacos neuropáticos (p. ex., ddI, estavudina, isoniazida). Não administrar com lamivudina
Zidovudina	NTRI[1]	200 mg, 3 vezes/dia ou 300 mg, 2 vezes/dia[3]		Anemia macrocítica, neutropenia, náuseas, cefaleia, insônia, astenia	Evitar o uso concomitante de estavudina e fármacos mielossupressores (p. ex., ganciclovir, ribavirina)

[1] Todos os NTRI, inclusive o tenofovir, estão associados ao risco de acidose láctica, com esteatose hepática como evento colateral potencial.

[2] Todos os PI, com a possível exceção do fosamprenavir, estão associados ao risco de hiperlipidemia, má distribuição de gordura, hiperglicemia e resistência à insulina como efeitos colaterais potenciais.

[3] Ajustar a dose na presença de insuficiência renal.

[4] Devido a uma alteração da exposição sistêmica, o uso concomitante dos seguintes fármacos está geralmente contraindicado: antiarrítmicos (flecainida, propafenona), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), sedativo-hipnóticos (alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam, triazolam, trazodona, clorazepato), neurolépticos (pimozida), derivados dos alcaloides do esporão do centeio, inibidores da HMG-CoA redutase (atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, rosuvastatina), anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína), anticoncepcionais orais (etinilestadiol/acetato de noretindrona), cisaprida, rifampicina, rifapentina e erva-de-São-João. Os fármacos que devem ser usados com cautela, devido à alteração dos níveis, são: amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaína, nifedipino, nicardipino, felodipino, sildenafila, vardenalfila, tadalafila, varfarina, levodopa, tacrolimo, ciclosporina, rapamicina, voriconazol, itraconazol, cetoconazol, carbamazepina, desipramina, bupropiona, dofetilida, fluticasona, atovaquona, dapsona, dexametasona, metadona, omeprazol e lansoprazol. As doses de rifabutina e de claritromicina devem ser diminuídas quando administrados concomitantemente.

NNRTI, inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; NRTI, inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa; PI, inibidor da protease.

Embora a síndrome tenda a regredir rapidamente com a suspensão da medicação, a reexposição ao abacavir resulta no reaparecimento dos sintomas dentro de poucas horas e pode ser fatal. Recomenda-se a realização de um teste para o alelo HLA-B5701 antes de se iniciar a terapia com abacavir, a fim de identificar pacientes com risco aumentado de reação de hipersensibilidade associada ao medicamento. Embora o valor preditivo positivo desse teste seja de apenas 50%, o seu valor preditivo negativo é de aproximadamente 100%.

Outros eventos adversos potenciais incluem exantema, febre, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, dispneia, fadiga e pancreatite (rara). O abacavir deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco cardíaco existentes, devido a um possível risco aumentado de eventos miocárdicos. Como o abacavir pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes que fazem uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados à procura de sinais de abstinência de opioides e talvez haja necessidade de aumento da dose de metadona.

DIDANOSINA

A didanosina (ddI) é um análogo sintético da desoxiadenosina (Figura 49-2). A biodisponiobilidade oral é de aproximadamente 40%; o ideal é ingerir o fármaco com estômago vazio, porém são necessárias formulações tamponadas para se evitar a inativação pelo ácido gástrico (Tabela 49-3). As concentrações do fármaco no líquido cerebrospinal são de aproximadamente 20% das concentrações séricas. A meia-vida sérica é de 1,5 hora, porém a meia-vida intracelular do composto ativado alcança 20 a 24 horas. O fármaco é eliminado por metabolismo celular e excreção renal.

A principal toxicidade clínica associada à terapia com didanosina consiste no desenvolvimento de pancreatite dependente da dose. Outros fatores de risco para pancreatite (p. ex., uso abusivo de álcool, hipertrigliceridemia) constituem contraindicações relativas, e deve-se evitar a administração concomitante de fármacos que podem causá-la, inclusive zalcitabina, estavudina, ribavirina e hidroxiureia (Tabela 49-3). O risco de neuropatia sensitiva distal periférica, outro efeito tóxico potencial, pode aumentar com o uso concomitante de estavudina, isoniazida, vincristina ou ribavirina. Outros efeitos colaterais relatados incluem diarreia (particularmente com a formulação tamponada), hepatite, ulceração do esôfago, miocardiopatia e toxicidade do sistema nervoso central (cefaleia, irritabilidade, insônia) e hipertrigliceridemia. A hiperuricemia previamente assintomática pode precipitar crises de gota em indivíduos suscetíveis; o uso concomitante de alopurinol pode aumentar os níveis de didanosina. A observação de alterações da retina e a ocorrência de neurite óptica em pacientes em uso de didanosina, particularmente em adultos aos quais são administradas altas doses e em crianças, exigem exames periódicos da retina. A lipoatrofia parece mais comum em pacientes em uso de

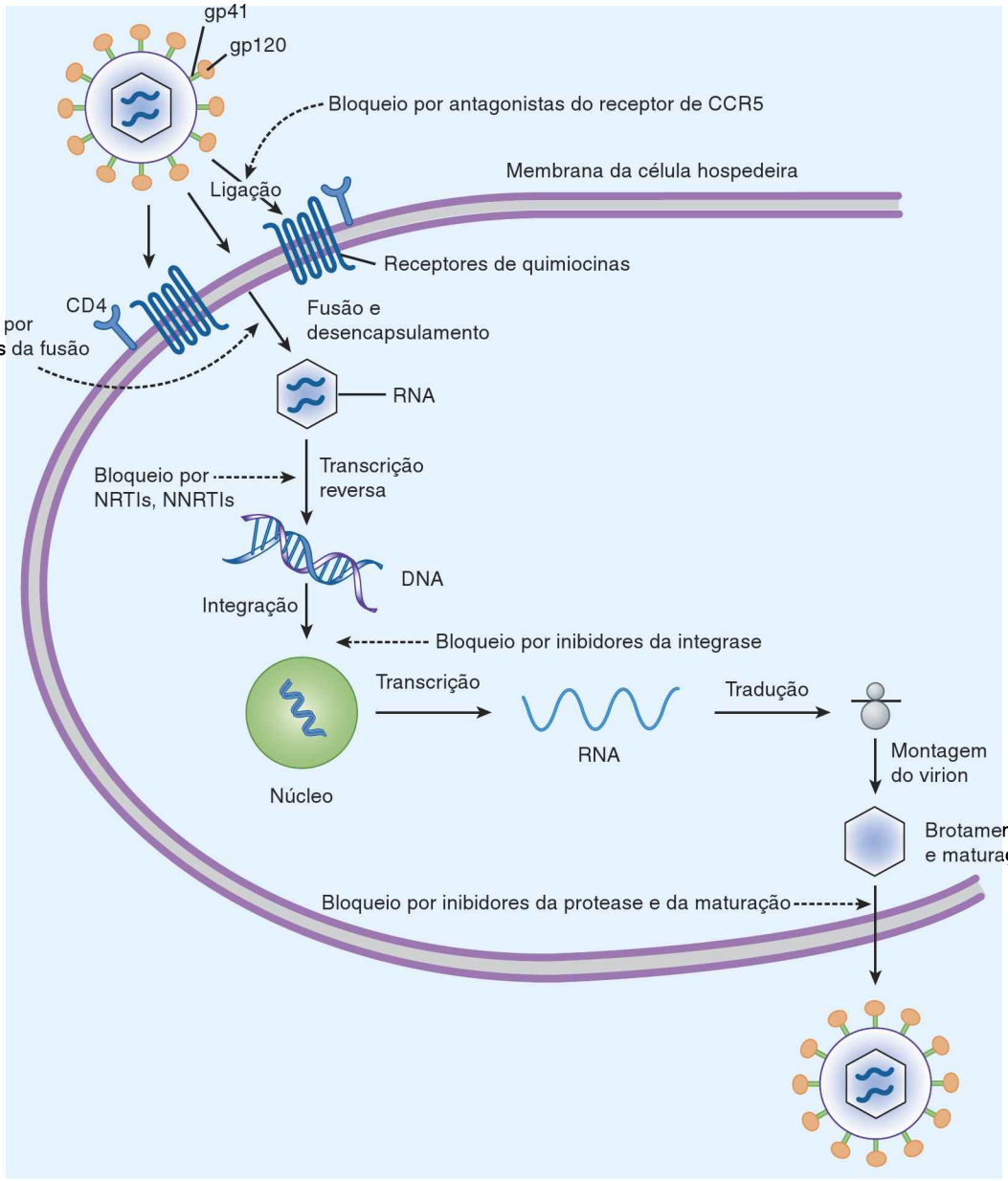


FIGURA 49-4 Ciclo de vida do HIV. A ligação das glicoproteínas virais aos receptores CD4 e de quimiocinas da célula do hospedeiro leva à fusão das membranas celulares do vírus e do hospedeiro por meio da gp41, com entrada do virion na célula. Após desencapsulamento, a transcrição reversa faz uma cópia do genoma de RNA do HIV de filamento único em DNA de duplo filamento, que é integrado no genoma da célula hospedeira. A transcrição gênica pelas enzimas da célula hospedeira produz RNA mensageiro, que é traduzido em proteínas, as quais passam pelo processo de montagem em virions não infecciosos imaturos, que brotam a partir da membrana da célula hospedeira. O amadurecimento em virions totalmente infecciosos ocorre por clivagem proteolítica. NNRTIs, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; NRTIs, inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa.

didanosina ou outros análogos da timidina. À semelhança do abacavir, a didanosina deve ser usada com cautela em pacientes com fatores de risco cardíaco, devido a um risco possivelmente aumentado de infarto do miocárdio.

O tampão presente nos comprimidos e no pó de didanosina interfere na absorção de indinavir, delavirdina, atazanavir, dapsona, itraconazol e fluoroquinolonas; por conseguinte, a administração deve ser separada por um intervalo de tempo. Os níveis séricos de didanosina aumentam quando o fármaco é coadministrado com tenofovir ou ganciclovir, enquanto são diminuídos com o uso de atazanavir, delavirdina, ritonavir, tipranavir e metadona (Tabela 49-4).

ENTRICITABINA

A entricitabina (FTC) é um análogo fluorado da lamivudina, com meia-vida intracelular longa (> 24 horas), possibilitando o uso de uma dose única ao dia (Figura 49-2). A biodisponibilidade oral das cápsulas é de 93% e não é afetada pela presença de alimento, porém a penetração no líquido cerebrospinal é baixa. A eliminação ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida sérica do fármaco é de cerca de 10 horas.

A solução oral, que contém propilenoglicol, está contraindicada para crianças pequenas, mulheres grávidas, pacientes

TABELA 49-4 Interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo associações de dois fármacos antirretrovirais[1]

Fármaco	Fármacos que aumentam seus níveis séricos	Fármacos que diminuem seus níveis séricos
Abacavir		Tipranavir
Atazanavir	Ritonavir	Didanosina, efavirenzo, etravirina, nevirapina, ritonavir, estavudina, tenofovir, tipranavir
Darunavir	Indinavir	Lopinavir/ritonavir, saquinavir
Delavirdina	Etravirina	Didanosina, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir
Didanosina	Tenofovir	Atazanavir, delavirdina, ritonavir, tipranavir
Efavirenzo	Darunavir	Etravirina, nelfinavir, nevirapina
Etravirina	Delavirdina	Darunavir, efavirenzo, nevirapina, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Fosamprenavir	Atazanavir, delavirdina, etravirina, indinavir, nelfinavir	Efavirenzo, lopinavir/ritonavir, nevirapina, tipranavir
Indinavir	Darunavir, delavirdina, nelfinavir, tipranavir, zidovudina	Didanosina, fosamprenavir, efavirenzo, etravirina, nevirapina
Lopinavir/ritonavir	Darunavir, delavirdina, indinavir, ritonavir	Efavirenzo, nelfinavir, nevirapina, tenofovir, tipranavir
Maraviroque	Atazanavir, darunavir, delavirdina, lopinavir/ritonavir, nevirapina	Efavirenzo, etravirina
Nelfinavir	Delavirdina, etravirina, indinavir, ritonavir	Nevirapina
Nevirapina	Atazanavir, fosamprenavir, lopinavir	Etravirina
Ritonavir	Delavirdina	Tenofovir
Saquinavir	Atazanavir, delavirdina, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir	Efavirenzo, etravirina, nevirapina, tipranavir
Tenofovir	Atazanavir, lopinavir/ritonavir	
Tipranavir	Enfuvirtida	Efavirenzo

[1] Pode ser necessário um ajuste da dose em caso de coadministração.

com insuficiência renal ou hepática e indivíduos que usam metronidazol ou dissulfiram. Além disso, em virtude de sua atividade contra o HBV, os pacientes coinfectados por HIV e HBV devem ser rigorosamente monitorados se o tratamento com entricitabina for interrompido ou suspenso, devido à probabilidade de exacerbação da hepatite.

A entricitabina com frequência é coadministrada com tenofovir, e há uma formulação combinada em dose fixa para administração uma vez ao dia, tanto isoladamente ou em associação como efavirenzo. Em um estudo recente controlado por placebo, o uso da entricitabina e do tenofovir foi efetivo como profilaxia pré-exposição, reduzindo a aquisição do HIV em homens homossexuais.

À semelhança da lamivudina, a mutação M184V/I com frequência está mais associada ao uso de entricitabina e pode surgir rapidamente em pacientes submetidos a esquemas que não são de todo supressores. Em virtude de seus mecanismos de ação e perfis de resistência semelhantes, não se recomenda a associação de lamivudina e entricitabina.

Os efeitos colaterais mais comuns observados em pacientes em uso de entricitabina consistem em cefaleia, diarreia, náuseas e exantema. Além disso, observa-se a ocorrência de hiperpigmentação das palmas das mãos ou plantas dos pés (~3%), sobretudo em afro-americanos (até 13%). Até o momento, não foi relatada nenhuma interação medicamentosa significativa.

LAMIVUDINA

A lamivudina (3TC) é um análogo da citosina (Figura 49-2), com atividade *in vitro* contra o HIV-1, sinérgica com uma variedade de análogos de nucleosídeos antirretrovirais — inclusive zidovudina e estavudina — contra cepas de HIV-1 tanto sensíveis quanto resistentes à zidovudina. À semelhança da entricitabina, a lamivudina apresenta atividade contra o HBV; por conseguinte, a suspensão do fármaco em pacientes com coinfecção por HIV e HBV pode estar associada à exacerbação da hepatite.

A biodisponibilidade oral ultrapassa 80% e não depende da presença de alimento. Nas crianças, a razão média entre líquido cerebrospinal e plasma da lamivudina foi de 0,2%. A meia-vida sérica é de 2,5 horas, enquanto a meia-vida intracelular do composto trifosforilado é de 11 a 14 horas. A maior parte do fármaco é eliminada de modo inalterado na urina.

A lamivudina com frequência é coadministrada com abacavir, e há uma formulação combinada em dose fixa para administração uma vez ao dia. A lamivudina também está disponível em uma associação de dose fixa com zidovudina, isoladamente ou em associação com abacavir.

A terapia com lamivudina leva rapidamente à seleção da mutação M184V em esquemas que não são de todo supressores.

Os efeitos colaterais potenciais consistem em cefaleia, tontura, insônia, fadiga, boca seca e desconforto gastrintestinal, apesar de serem caracteristicamente leves e infrequentes. A biodisponibilidade da lamivudina aumenta quando o fármaco é administrado concomitantemente com sulfametoxazol-trimetoprima. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra; por conseguinte, deve-se evitar o seu uso concomitante, se possível. Foi demonstrada a segurança da lamivudina a curto prazo tanto para a mãe quanto para o lactente.

ESTAVUDINA

A estavudina (e4T) (Figura 49-2), um análogo da timidina, apresenta alta biodisponibilidade oral (86%), que não depende da presença de alimentos. A meia-vida sérica é de 1,1 hora, a

meia-vida intracelular é de 3,0 a 3,5 horas, e as concentrações médias no líquido cerebrospinal correspondem a 55% dos níveis plasmáticos. A excreção ocorre por secreção tubular ativa e filtração glomerular.

A principal toxicidade consiste em neuropatia sensorial periférica relacionada com a dose. A incidência de neuropatia pode aumentar quando a estavudina é administrada com outros fármacos que induzem neuropatia, como didanosina, zalcitabina, vincristina, isoniazida ou ribavirina, ou em pacientes com imunossupressão avançada. Os sintomas regridem por completo com a interrupção da estavudina; nesses casos, pode-se reiniciar com cautela o fármaco em uma dose reduzida. Outros efeitos colaterais potenciais incluem pancreatite, artralgias e elevação dos níveis séricos de aminotransferases. A acidose láctica com esteatose hepática, bem como a lipodistrofia, parece ocorrer com mais frequência em pacientes em uso de estavudina do que naqueles recebendo outros agentes NRTI. Além disso, como a coadministração de estavudina e didanosina pode aumentar a incidência de acidose láctica e pancreatite, deve-se evitar o seu uso concomitante. Essa associação foi implicada em várias mortes de mulheres grávidas infectadas por HIV. Um efeito colateral raro consiste em fraqueza neuromuscular ascendente rapidamente progressiva. Como a zidovudina pode reduzir a fosforilação da estavudina, esses dois fármacos não devem ser administrados concomitantemente. Não há evidências de teratogenicidade em seres humanos em uso de estavudina.

TENOFOVIR

O tenofovir é um análogo acíclico fosfonato de nucleosídeo (i.e., nucleotídeo) da adenosina (Figura 49-2). À semelhança dos análogos dos nucleosídeos, o tenofovir inibe competitivamente a transcriptase reversa do HIV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA. Entretanto, apenas duas fosforilações intracelulares, em lugar de três, são necessárias para a inibição ativa da síntese de DNA. O tenofovir também foi aprovado para o tratamento de pacientes com infecção por HBV.

O fumarato de tenofovir desoproxila é um pró-fármaco hidrossolúvel do tenofovir ativo. Em pacientes em jejum, a biodisponibilidade oral do fármaco é de cerca de 25%, aumentando para 39% após uma refeição com alto teor de gordura. As meias-vidas séricas (12 a 17 horas) e intracelular prolongadas possibilitam a sua administração em uma dose única ao dia. A eliminação ocorre por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa.

O tenofovir com frequência é coadministrado em entricitabina, e há uma formulação combinada em uma única dose fixa ao dia, isoladamente ou em associação com efavirenzo. Um estudo recente controlado por placebo verificou que o uso de entricitabina e tenofovir foi efetivo como profilaxia pré-exposição, reduzindo a aquisição do HIV em homens homossexuais. Em outro estudo controlado por placebo, o uso experimental do gel de tenofovir a 1% como microbicida vaginal foi efetivo na diminuição da incidência de aquisição heterossexual do HIV.

A principal mutação associada à resistência ao tenofovir é K65R.

As queixas gastrintestinais (p. ex., náuseas, diarreia, vômitos e flatulência) constituem os efeitos colaterais mais comuns, porém raramente exigem a interrupção da terapia. Como o tenofovir é formulado com lactose, essas queixas podem ser observadas com mais frequência em pacientes intolerantes à lactose. Outros efeitos colaterais potenciais incluem cefaleia e astenia. A tubulopatia renal proximal associada ao tenofovir provoca perda renal excessiva de fosfato e de cálcio e defeitos na 1-hidroxilação da vitamina D. Estudos pré-clínicos em várias espécies de animais demonstraram toxicidade óssea (p. ex., osteomalacia) do tenofovir. Deve-se considerar a monitoração da densidade do mineral ósseo com o uso a longo prazo do fármaco em pacientes com fatores de risco de osteoporose ou com osteoporose diagnosticada, bem como em crianças. Foi relatada redução da função renal com o passar do tempo, bem como casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi, em pacientes em uso de tenofovir, isoladamente ou em associação a entricitabina. Por esse motivo, o tenofovir deve ser usado com cautela em pacientes com risco de disfunção renal. O tenofovir pode competir com outros fármacos ativamente secretados pelos rins, como cidofovir, aciclovir e ganciclovir. O uso concomitante de atazanavir ou lopinavir/ritonavir pode aumentar os níveis séricos de tenofovir (Tabela 49-4).

O tenofovir está associado à diminuição do crescimento fetal e à redução da porosidade óssea fetal em macacos. Observa-se uma passagem placentária significativa do fármaco nos seres humanos.

ZALCITABINA

A zalcitabina (ddC) é um análogo da citosina, com alta biodisponibilidade oral (87%) e meia-vida sérica de 1 a 2 horas (Figura 49-2). A meia-vida intracelular de 2,6 horas exige a sua administração três vezes ao dia, o que limita a sua utilidade. Os níveis plasmáticos diminuem em 25 a 39% quando o fármaco é administrado com alimentos ou com antiácidos. O fármaco é excretado pelos rins. As concentrações no líquido cerebrospinal são aproximadamente 20% daquelas observadas no plasma.

Embora se tenha descrito uma variedade de mutações associadas à resistência *in vitro* à zalcitabina, a resistência fenotípica parece rara.

A terapia com zalcitabina está associada a neuropatia periférica dependente da dose, o que pode limitar o tratamento em 10 a 20% dos pacientes; todavia, parece lentamente reversível se o tratamento for interrompido de imediato. O potencial de neuropatia periférica constitui uma contraindicação relativa para o uso da zalcitabina com outros fármacos passíveis de causar neuropatia, inclusive estavudina, didanosina, isoniazida, vincristina e ribavirina. A diminuição da depuração da creatinina ou o uso concomitante de nefrotoxinas potenciais (p. ex., anfotericina B, foscarnete e aminoglicosídeos) podem aumentar o risco de neuropatia induzida por zalcitabina, assim como imunossupressão mais avançada. O outro efeito tóxico relatado e importante consiste em ulceração oral e esofágica. A ocorrência de pancreatite é menos frequente do que com o uso de didanosina, porém pode aumentar em decorrência da coadministração de outros fármacos que provocam esse efeito colateral. Também ocorrem cefaleia, náuseas, exantema e artralgias, que tendem a ser leves ou a regredir durante a terapia. A zalcitabina provoca linfoma tímico em roedores, bem como hidrocefalia em altas doses, porém a relevância clínica não está bem definida. A ASC da zalcitabina aumenta quando o fármaco é coadministrado com probenecida ou cimetidina, e a biodisponibilidade diminui com o uso concomitante de antiácidos ou metoclopramida. A lamivudina inibe a fosforilação da zalcitabina *in vitro*, interferindo potencialmente na sua eficácia.

ZIDOVUDINA

A zidovudina (**azidotimidina; AZT**) é um análogo da desoxitimidina (Figura 49-2). É bem absorvida (63%) e distribui-se pela

maioria dos tecidos e líquidos corporais, inclusive pelo líquido cerebrospinal, no qual os níveis do fármaco correspondem a 60 a 65% dos níveis séricos. Embora a meia-vida sérica seja, em média, de 1 hora, a meia-vida intracelular do composto fosforilado é de 3 a 4 horas, possibilitando a sua administração duas vezes ao dia. A zidovudina é eliminada principalmente por excreção renal após glicuronidação no fígado.

A zidovudina está disponível em uma formulação combinada de dose fixa com lamivudina, isoladamente ou em associação com abacavir.

A zidovudina foi o primeiro agente antirretroviral a ser aprovado e tem sido bem estudada. Foi constatado que a zidovudina diminui a taxa de progressão da doença clínica e prolonga a sobrevida em indivíduos infectados pelo HIV. A eficácia do fármaco também foi demonstrada no tratamento da demência e da trombocitopenia associada ao HIV. Durante a gravidez (Tabela 49-5), foi constatado que um esquema de zidovudina oral iniciado entre 14 e 34 semanas de gestação, com zidovudina intravenosa durante o trabalho de parto e xarope de zidovudina administrado ao recém-nascido desde o nascimento até 6 semanas de idade diminuiu a taxa de transmissão vertical (da mãe para o recém-nascido) do HIV em até 23%.

Em geral, observa-se uma resistência de alto nível à zidovudina em cepas com três ou mais das cinco mutações mais comuns: M41L, D67N, K70R, T215F e K219Q. Todavia, o aparecimento de certas mutações que conferem menor suscetibilidade a um fármaco (p. ex., L74V para a didanosina e M184V para a lamivudina) pode aumentar a sensibilidade à zidovudina em cepas previamente resistentes ao fármaco. A interrupção da zidovudina pode permitir a reversão de isolados de HIV-1 resistentes à zidovudina no fenótipo suscetível de tipo selvagem.

O efeito colateral mais comum da zidovudina consiste em mielossupressão, resultando em anemia macrocítica (1 a 4 %) ou neutropenia (2 a 8%). Podem ocorrer intolerância gastrintestinal, cefaleias e insônia, que tendem a regredir durante a terapia. A lipoatrofia parece mais comum em pacientes em uso de zidovudina ou outros análogos da timidina. Os efeitos tóxicos menos comuns incluem trombocitopenia, hiperpigmentação das unhas e miopatia. A administração de altas doses pode causar ansiedade, confusão e tremor. A zidovudina provoca neoplasias vaginais em camundongos; todavia, até o momento, não foi relatado nenhum caso de neoplasia genital em seres humanos. Foi demonstrada uma segurança a curto prazo para mãe e lactente.

TABELA 49-5 Uso de agentes antirretrovirais durante a gravidez[1]

Fármacos recomendados	Fármacos alternativos
Inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs)	
Lamivudina, zidovudina	Abacavir, didanosina, entricitabina, estavudina
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs)	
Nevirapina	
Inibidores da protease (PI)	
Lopinavir/ritonavir	Atazanavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

[1] No momento, os dados disponíveis são insuficientes para se recomendar o uso de inibidores da entrada ou inibidores da integrase durante a gravidez.

Pode ocorrer aumento dos níveis séricos de zidovudina com a administração concomitante de probenecida, fenitoína, metadona, fluconazol, atovaquona, ácido valproico e lamivudina, por meio de inibição do metabolismo de primeira passagem ou diminuição da depuração do fármaco. A zidovudina pode diminuir os níveis de fenitoína. A toxicidade hematológica talvez esteja aumentada durante a coadministração de outros fármacos mielossupressores, como ganciclovir, ribavirina e agentes citotóxicos. Os esquemas de associação contendo zidovudina e estavudina devem ser evitados, por causa de seu antagonismo *in vitro*.

INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os NNRTIs ligam-se diretamente à transcriptase reversa do HIV-1 (Figura 49-4), resultando em inibição alostérica da atividade da DNA-polimerase dependente de RNA e DNA. O sítio de ligação dos NNRTIs situa-se próximo ao dos NRTIs, porém é distinto deste último. Ao contrário dos NRTIs, os NNRTIs não competem com trifosfatos de nucleosídeos nem necessitam de fosforilação para a sua atividade.

Recomenda-se a realização de um teste genotípico basal antes de se iniciar o tratamento com NNRTIs, visto que as taxas de resistência primária variam em cerca de 2 a 8%. A resistência aos NNRTIs ocorre rapidamente com a monoterapia e pode resultar de uma única mutação. As mutações K103N e Y181C conferem resistência a toda a classe de NNRTIs, com exceção do mais novo agente, a etravirina. Outras mutações (p. ex., L100I, Y188C, G109A) podem conferir resistência cruzada entre a classe dos NNRTIs. Entretanto, não se observa nenhuma resistência cruzada entre os NNRTIs e os NRTIs; com efeito, alguns vírus resistentes a nucleosídeos exibem hipersensibilidade aos NNRTIs.

Os NNRTIs, como classe, tendem a estar associados a níveis variáveis de intolerância gastrintestinal e exantema cutâneo, o último dos quais pode ser, com baixa frequência, sério (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson). Outra limitação para o uso de agentes NNRTIs como componente da terapia antirretroviral é o seu metabolismo pelo sistema CYP450, levando a inúmeras interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Todos os agentes NNRTI são substratos da CYP3A4 e podem atuar como indutores (nevirapina), inibidores (delavirdina) ou indutores e inibidores mistos (efavirenzo, etravirina). Tendo em vista os inúmeros medicamentos não HIV que também são metabolizados por essa via (ver Capítulo 4), espera-se a ocorrência de interações medicamentosas, que devem ser investigadas; com frequência, é necessário efetuar um ajuste da dose, e algumas associações estão contraindicadas.

DELAVIRDINA

A delavirdina apresenta biodisponibilidade oral de cerca de 85%, reduzida por antiácidos e H_2-bloqueadores. O fármaco liga-se (~ 98%) às proteínas plasmáticas e apresenta níveis correspondentemente baixos no líquido cerebrospinal. A meia-vida sérica é de cerca de 6 horas.

Ocorre exantema cutâneo em até 38% dos pacientes tratados com delarvidina; via de regra, aparece durante as primeiras 1 a 3 semanas de terapia e não impede uma nova exposição ao fármaco. Existem relatos de exantema grave, embora raros, como eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Outros

efeitos colaterais possíveis incluem cefaleia, fadiga, náuseas, diarreia e níveis séricos elevados de aminotransferases. Constatou-se que a delavirdina é teratogênica em ratos, causando defeitos do septo ventricular e outras malformações em doses que não diferem daquelas obtidas em seres humanos. Por conseguinte, deve-se evitar a gravidez durante o uso de delavirdina.

A delavirdina é metabolizada pelas enzimas CYP3A e CYP2D6 e também inibe a CYP3A4 e 2C9. Por conseguinte, é preciso considerar numerosas interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Não se recomenda o uso concomitante de delavirdina com fosamprenavir e rifabutina, devido à diminuição dos níveis de delavirdina. Outros medicamentos que tendem a alterar os níveis de delavirdina incluem didanosina, lopinavir, nelfinavir e ritonavir. A coadministração de delavirdina com indinavir ou saquinavir prolonga a meia-vida de eliminação desses inibidores da protease, possibilitando, assim, a sua administração duas vezes ao dia, e não três.

EFAVIRENZO

O efavirenzo pode ser administrado uma vez ao dia, em virtude de sua meia-vida longa (40 a 55 horas). Tem absorção moderada após administração oral (45%). Como a toxicidade do fármaco pode aumentar em virtude de sua biodisponibilidade elevada após uma refeição rica em gordura, o efavirenzo deve ser tomado com estômago vazio. O efavirenzo é metabolizado sobretudo por CYP3A4 e CYP2B6 a metabólitos hidroxilados inativos; o restante é eliminado nas fezes, na forma inalterada. O fármaco liga-se intensamente à albumina (~ 99%), e os níveis no líquido cerebrospinal variam de 0,3 a 1,2% daqueles alcançados no plasma.

Os principais efeitos adversos do efavirenzo afetam o sistema nervoso central. A tontura, a sonolência, a insônia, os pesadelos e a cefaleia tendem a diminuir com a continuação da terapia; a administração da dose ao deitar também pode ser útil. Foram observados sintomas psiquiátricos, como depressão, mania e psicose, podendo exigir a interrupção do fármaco. Foi também relatada a ocorrência de exantema cutâneo no início da terapia em até 28% dos pacientes; em geral, o exantema é de intensidade leve a moderada e regride, mesmo com a continuação da medicação. Raramente, o exantema tem sido intenso ou fatal. Outras reações adversas potenciais incluem náuseas, vômitos, diarreia, cristalúria, elevação das enzimas hepáticas e aumento dos níveis séricos totais de colesterol em 10 a 20%. Foram observadas altas taxas de anormalidades fetais em macacas prenhes expostas ao efavirenzo, em doses aproximadamente equivalentes à dose administrada a seres humanos; vários casos de anomalias congênitas foram descritos em seres humanos. Por conseguinte, o efavirenzo deve ser evitado em mulheres grávidas, em particular no primeiro trimestre de gestação.

O efavirenzo, tanto como indutor quanto como inibidor da CYP3A4, induz o seu próprio metabolismo e interage com o metabolismo de muitos outros fármacos (Tabelas 49-3 e 49-4). Como o efavirenzo pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes em uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados quando há sinais de abstinência de opioides e talvez necessitem de uma dose aumentada de metadona.

ETRAVIRINA

Em 2008, a etravirina foi aprovada nos EUA para uso em pacientes com experiência em tratamento, portadores de infecção pelo HIV. A etravirina pode ser efetiva contra cepas de HIV que desenvolveram resistência aos NNRTIs de primeira geração, conforme o número de mutações presentes. Embora a etravirina tenha maior barreira genética à resistência do que os outros NNRTIs, as mutações selecionadas pela etravirina estão habitualmente associadas a uma resistência a efavirenzo, nevirapina e delavirdina.

Os efeitos colaterais mais comuns da etravirina consistem em exantema, náuseas e diarreia. Em geral, o exantema é leve e regride depois de 1 a 2 semanas, sem interrupção da terapia. Em raros casos, o exantema tem sido intenso ou potencialmente fatal. As anormalidades laboratoriais incluem elevações dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, glicose e transaminase hepática. As elevações das transaminases são mais comuns em pacientes com coinfecção por HBV ou HCV.

A etravirina é um substrato indutor da CYP3A4 e um inibidor de CYP2C9 e CYP2C19; apresenta inúmeras interações medicamentosas terapeuticamente significativas (Tabelas 49-3 e 49-4). É difícil prever algumas das interações. Por exemplo, a etravirina pode diminuir as concentrações de itraconazol e de cetoconazol, mas aumentar as de voriconazol.

NEVIRAPINA

A biodisponibilidade oral da nevirapina é excelente (> 90%) e não depende da presença de alimento. O fármaco é altamente lipofílico e alcança níveis no líquido cerebrospinal que correspondem a 45% dos níveis plasmáticos. A meia-vida no soro é de 25 a 30 horas. A nevirapina é metabolizada pela isoforma da CYP3A a metabólitos hidroxilados e, a seguir, excretada, principalmente na urina.

Uma dose única de nevirapina (200 mg) mostra-se efetiva na prevenção da transmissão do HIV da mãe ao recém-nascido quando administrada a mulheres no início do trabalho de parto, seguida de uma dose oral de 2 mg/kg ao recém-nascido 3 dias após o parto. Não há nenhuma evidência de teratogenicidade humana. Entretanto, foi documentada a ocorrência de resistência depois dessa dose única.

Em até 20% dos pacientes, ocorre exantema, que habitualmente consiste em uma erupção maculopapular que não acomete as palmas das mãos e plantas dos pés, em geral nas primeiras 4 a 6 semanas de terapia. O exantema, apesar de ser em geral leve e autolimitado, restringe a dose administrada em cerca de 7% dos pacientes. As mulheres parecem ter uma incidência aumentada de exantema. Quando se institui a terapia, recomenda-se um escalonamento gradual da dose durante 14 dias, a fim de diminuir a incidência de exantema. Há relatos raros de ocorrência de exantema cutâneo grave e potencialmente fatal, inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. A terapia com nevirapina deve ser imediatamente interrompida em pacientes com exantema grave e naqueles com sintomas constitucionais associados; como o exantema pode acompanhar a hepatotoxicidade, devem-se efetuar provas de função hepática. Pode ocorrer hepatotoxicidade sintomática em até 4% dos pacientes, sendo a sua observação mais frequente naqueles com contagens mais altas de células CD4 antes da terapia (i.e., acima de 250 células/mm^3 em mulheres e de 400 células/mm^3 em homens) em mulheres e em pacientes com coinfecção por HBV ou HCV. Foi relatada a ocorrência de hepatite fulminante: "que mata instantaneamente" em geral nas primeiras 18 semanas de terapia. Outros efeitos colaterais incluem febre, náuseas, cefaleia e sonolência.

A nevirapina é um indutor moderado do metabolismo da CYP3A, resultando em níveis diminuídos de amprenavir,

indinavir, lopinavir, saquinavir, efavirenzo e metadona. Os fármacos que induzem o sistema da CYP3A, como a rifampicina, a rifabutina e a erva-de-São-João, podem diminuir os níveis de nevirapina, enquanto os que inibem a atividade da CYP3A, como fluconazol, cetoconazol e claritromicina, podem aumentá-los. Como a nevirapina pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes em uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados quanto a sinais de abstinência de opioides e talvez necessitem de uma dose aumentada de metadona.

INIBIDORES DA PROTEASE

Durante os últimos estágios do ciclo de crescimento do HIV, os produtos gênicos *gag* e *gag-pol* são traduzidos em poliproteínas, as quais se transformam em partículas imaturas de brotamento. A protease do HIV é responsável pela clivagem dessas moléculas precursoras, produzindo as proteínas estruturais finais do cerne do virion maduro. Ao impedir a clivagem pós-tradução da poliproteína Gag-Pol, os inibidores da protease (PI) impedem o processamento das proteínas virais em conformações funcionais, resultando na produção de partículas virais imaturas e não infecciosas (Figura 49-4). Ao contrário dos NRTIs, os PIs não necessitam de ativação intracelular.

É bastante comum a ocorrência de alterações genotípicas específicas com esses fármacos, que conferem resistência fenotípica, contraindicando, assim, a monoterapia. Algumas das mutações mais comuns que conferem uma ampla resistência aos PIs consistem em substituições nos códons 10, 46, 54, 82, 84 e 90; o número de mutações pode prever o nível de resistência fenotípica. A substituição I50L que emerge durante a terapia com atazanavir tem sido associada a um *aumento* de sensibilidade a outros PIs. O darunavir e o tipranavir parecem exibir melhor atividade virológica em pacientes portadores do HIV-1 resistente a outros PIs.

Em pacientes submetidos à terapia antirretroviral, foi observada uma síndrome de redistribuição e acúmulo da gordura corporal, que resulta em obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (giba de búfalo), consumpção periférica e facial, aumento das mamas e aspecto cushingoide. Essas anormalidades podem estar associadas sobretudo ao uso de PIs, embora o atazanavir recentemente aprovado pareça constituir uma exceção (ver adiante). Foram também observados aumentos concomitantes dos níveis de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade, juntamente com hiperglicemia e resistência à insulina. A causa ainda não é conhecida.

A associação dos PIs à ocorrência de perda óssea e osteoporose após uso prolongado é controvertida e está sendo objeto de investigação. Os PIs têm sido associados a aumento do sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia A ou B; foi relatado um risco aumentado de hemorragia intracraniana em pacientes em uso de tipranavir com ritonavir.

Recentemente, foi constatado que o uso concomitante de saquinavir e ritonavir está associado a um prolongamento do intervalo QT e PR, levando à sua contraindicação. O prolongamento do intervalo QT pode resultar em *torsades de pointes* potencialmente fatais.

Todos os PIs antirretrovirais são metabolizados pela CYP3A4, tendo o ritonavir o efeito inibitório mais pronunciado, e o saquinavir, o menos pronunciado. Alguns PIs, como o amprenavir e o ritonavir, também são indutores de isoformas específicas de CYP. Em consequência, existe um enorme potencial de interações medicamentosas com outros agentes antirretrovirais e outras medicações comumente usadas (Tabelas 49-3 e 49-4). Fontes especializadas sobre interações medicamentosas devem ser consultadas, visto que há frequente necessidade de se proceder a um ajuste da dose, e algumas associações estão contraindicadas. É interessante assinalar que as propriedades inibitórias potentes do ritonavir para a CYP3A4 são usadas com vantagem clínica com vistas à produção de um "reforço" dos níveis de outros PI, quando administrados em associação, atuando, assim, como intensificador farmacocinético, mais do que como agente antirretroviral. O reforço do ritonavir aumenta a exposição ao fármaco, prolongando, assim, sua meia-vida e possibilitando uma redução na frequência de sua administração; além disso, há aumento da barreira genética à resistência.

ATAZANAVIR

O atazanavir é um PI azapeptídico com perfil farmacocinético que possibilita a sua administração uma vez ao dia. Deve ser ingerido com uma refeição leve para aumentar a sua biodisponibilidade. O atazanavir necessita de um meio ácido para a sua absorção e exibe solubilidade aquosa dependente do pH; por conseguinte, recomenda-se um intervalo de pelo menos 12 horas entre a ingestão e a administração de agentes redutores de ácido, e o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons está contraindicado. O atazanavir é capaz de penetrar nos líquidos cerebrospinal e seminal. A meia-vida plasmática é de 6 a 7 horas, aumentando para cerca de 11 horas quando o fármaco é coadministrado com ritonavir. A principal via de eliminação é biliar. O atazanavir não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave.

A resistência ao atazanavir tem sido associada a várias mutações conhecidas de PI, bem como à nova substituição I50L. Enquanto algumas mutações de resistência ao atazanavir têm sido associadas *in vitro* a uma diminuição da sensibilidade a outros PIs, a mutação I50L tem sido associada ao aumento da sensibilidade a outros PIs.

Os efeitos colaterais mais comuns em pacientes em uso de atazanavir consistem em diarreia e náuseas; além disso, podem ocorrer vômitos, dor abdominal, cefaleia, neuropatia periférica e exantema. À semelhança do indinavir, pode-se observar a ocorrência de hiperbilirrubinemia indireta com icterícia franca em cerca de 10% dos pacientes, devido à inibição da enzima de glicuronidação UGT1A1. Foi também observada uma elevação das enzimas hepáticas, em geral em pacientes com coinfecção subjacente pelo HBV ou HCV. Recentemente, foi descrita a ocorrência de nefrolitíase em associação ao uso de atazanavir. Ao contrário de outros PIs, o atazanavir não parece estar associado a dislipidemia, redistribuição de gordura ou síndrome metabólica. O atazanavir pode estar associado a um prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma, que habitualmente não tem consequência, mas pode ser exacerbado por outros agentes causais, como bloqueadores dos canais de cálcio, resultando em bloqueio AV. O prolongamento QT constitui outro efeito eletrocardiográfico potencial do atazanavir, porém raramente tem significado clínico.

Por ser um inibidor da CYP3A4 e CYP2C9, o potencial de interações medicamentosas com o atazanavir é grande (Tabelas 49-3 e 49-4). A ASC do atazanavir encontra-se reduzida em até 76% quando o fármaco é associado a um inibidor da bomba de prótons; por conseguinte, é preciso evitar essas associações. Além disso, a coadministração do atazanavir com outros

fármacos que inibem a UGT1A1, como a irinotecana, pode aumentar seus níveis. O tenofovir e o efavirenzo não devem ser coadministrados com atazanavir, a não ser que se acrescente o ritonavir para reforço dos níveis.

DARUNAVIR

O darunavir foi aprovado como PI, que deve ser coadministrado com ritonavir. Foi inicialmente licenciado para uso apenas em pacientes previamente tratados com outros fármacos, por conseguinte, existe menos experiência clínica com o seu uso em pacientes sem experiência em tratamento. O darunavir pode ser administrado uma vez ao dia a pacientes sem experiência em tratamento.

Os efeitos colaterais sintomáticos do darunavir consistem em diarreia, náuseas, cefaleia e exantema. As anormalidades laboratoriais incluem dislipidemia (embora talvez menos frequente do que com outros esquemas de reforço de PI) e elevações dos níveis de amilase e transaminase hepática. Em alguns pacientes em uso de darunavir, foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade, inclusive hepatite grave; o risco de hepatotoxicidade pode ser maior em indivíduos com HBV, HCV ou outra doença hepática crônica.

O darunavir contém uma sulfonamida e, portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com alergia às sulfonamidas.

O darunavir é metabolizado pelo sistema enzimático CYP3A e também o inibe, resultando em inúmeras interações medicamentosas possíveis (Tabelas 49-3 e 49-4). Além disso, o ritonavir coadministrado é um potente inibidor da CYP3A e CYP2D6 e indutor de outros sistemas enzimáticos hepáticos.

FOSAMPRENAVIR

O fosamprenavir é um pró-fármaco do amprenavir hidrolisado com rapidez por enzimas no epitélio intestinal. Em virtude do número de comprimidos diários significativamente menor, o fosamprenavir substituiu as cápsulas de amprenavir para adultos. O fosamprenavir é administrado com mais frequência em associação com ritonavir em pequena dose.

O amprenavir é absorvido com rapidez pelo trato gastrintestinal, podendo o pró-fármaco ser ingerido com ou sem alimento. Todavia, as refeições ricas em gorduras diminuem sua absorção e, portanto, devem ser evitadas. A meia-vida plasmática do fármaco é relativamente longa (7 a 11 horas). O amprenavir é metabolizado no fígado pela CYP3A4 e deve ser usado com cautela na presença de insuficiência hepática.

Os efeitos colaterais mais comuns do fosamprenavir consistem em cefaleia, náuseas, diarreia, parestesias periorais, depressão e exantema. Até 3% dos pacientes podem apresentar exantema (inclusive síndrome de Stevens-Johnson) grave o suficiente para justificar a interrupção do fármaco.

O amprenavir é tanto indutor quanto inibidor da CYP3A4, e a sua administração está contraindicada com vários fármacos (Tabelas 49-3 e 49-4). A solução oral, que contém propilenoglicol, está contraindicada para crianças pequenas, mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal ou hepática e aqueles em uso de metronidazol ou dissulfiram. Além disso, as soluções orais de amprenavir e ritonavir não devem ser coadministradas, visto que o propilenoglicol existente em uma delas e o etanol na outra podem competir pela mesma via metabólica, levando ao acúmulo de um deles. Como a solução oral também contém vitamina E em concentrações de várias vezes a dose diária recomendada, deve-se evitar qualquer suplementação dessa vitamina. O amprenavir, uma sulfonamida, está contraindicado para pacientes com história de alergia às sulfonamidas. Lopinavir e ritonavir não devem ser coadministrados com o amprenavir, devido à diminuição de amprenavir e exposição alterada de lopinavir. Recomenda-se um aumento da dose de amprenavir quando este é coadministrado com efavirenzo (com ou sem adição de ritonavir para reforçar os níveis).

Indinavir

O indinavir exige um ambiente ácido para solubilidade máxima e, portanto, deve ser consumido com o estômago vazio ou com uma pequena refeição pobre em gordura e proteína para absorção máxima do fármaco (60 a 65%). A meia-vida sérica é de 1,5 a 2 horas; a ligação às proteínas é de aproximadamente 60%, e o fármaco exibe um alto nível de penetração no líquido cerebrospinal (até 76% dos níveis séricos). A excreção é principalmente fecal. Um aumento da ASC de 60% e da meia-vida para 2,8 horas na presença de insuficiência hepática exige redução da dose.

Os efeitos colaterais mais comuns do indinavir consistem em hiperbilirrubinemia indireta e nefrolitíase, devido à cristalização do fármaco na urina. Pode ocorrer nefrolitíase em poucos dias após o início da terapia, com incidência estimada de 10%. É importante o consumo diário de pelo menos 1.500 mL de água para que se mantenha uma hidratação adequada. Foi também relatada a ocorrência de trombocitopenia, elevações dos níveis séricos de aminotransferases, náuseas, diarreia, insônia, garganta seca, ressecamento da pele e hiperbilirrubinemia indireta. A resistência à insulina pode ser mais comum com o indinavir do que com os outros PIs, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes. Foram também relatados casos raros de anemia hemolítica aguda. Em ratos, o indinavir em altas doses está associado ao desenvolvimento de adenomas da tireoide.

Como o indinavir é um inibidor da CYP3A4, podem ocorrer inúmeras interações medicamentosas complexas (Tabelas 49-3 e 49-4). A associação ao ritonavir (reforço) possibilita a administração de duas doses ao dia em lugar de três e elimina a restrição de alimento associada ao uso do indinavir. Entretanto, existe o potencial de aumento da nefrolitíase com essa associação, em comparação com o indinavir isoladamente; por esse motivo, aconselha-se um alto consumo de líquido (1,5 a 2 L/dia).

LOPINAVIR

O lopinavir é atualmente formulado apenas em associação com o ritonavir, que inibe o metabolismo daquele fármaco mediado por CYP3A, resultando, assim, em exposição aumentada do lopinavir. Além de uma melhor adesão do paciente ao tratamento, devido à redução do número de comprimidos necessários, a associação de lopinavir e ritonavir é, em geral, bem tolerada.

O lopinavir deve ser ingerido com alimentos para que tenha sua biodisponibilidade aumentada. O fármaco liga-se às proteínas (98 a 99%), e a sua meia-vida é de 5 a 6 horas. O lopinavir é metabolizado pela CYP3A, inibida pelo ritonavir. Os níveis séricos de lopinavir podem estar elevados em pacientes com comprometimento hepático.

Os efeitos colaterais mais comuns do lopinavir consistem em diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e astenia. É comum a ocorrência de elevações nos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. As interações medicamentosas potenciais são extensas (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se um aumento da dose de lopinavir/ritonavir, quando a associação é coadministrada com efavirenzo ou nevirapina, que induzem o

metabolismo do lopinavir. Deve-se evitar o uso concomitante de fosamprenavir, devido à exposição alterada ao lopinavir com níveis diminuídos de amprenavir. Além disso, o uso concomitante de lopinavir/ritonavir e rifampicina está contraindicado, devido ao risco aumentado de hepatotoxicidade. Como a solução oral de lopinavir/ritonavir contém álcool, a administração concomitante de dissulfiram e metronidazol está contraindicada. Não há evidência de teratogenicidade do lopinavir/ritonavir em seres humanos; foi demonstrada uma segurança a curto prazo em mulheres grávidas para mãe e lactente.

NELFINAVIR

O nelfinavir sofre alta absorção quando ingerido com alimento (70 a 80%); é metabolizado pela CYP3A e excretado principalmente nas fezes. Nos seres humanos, a meia-vida plasmática é de 3,5 a 5 horas, e a ligação do fármaco às proteínas é de mais de 98%.

Os efeitos colaterais mais comuns associados ao nelfinavir consistem em diarreia e flatulência. Com frequência, a diarreia responde a medicamentos antidiarreicos, mas pode limitar a dose do fármaco. O nelfinavir é um inibidor do sistema CYP3A, e podem ocorrer numerosas interações medicamentosas (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se o aumento da dose de nelfinavir quando este é coadministrado com rifabutina (com diminuição da dose de rifabutina), enquanto uma redução da dose de saquinavir é sugerida com o uso concomitante de nelfinavir. Deve-se evitar a coadministração com efarivenzo, devido à redução dos níveis de nelfinavir. O nelfinavir apresenta um perfil favorável de segurança e farmacocinética para mulheres grávidas, em comparação com o de outros PIs (Tabela 49-5). Não há evidência de teratogenicidade nos seres humanos.

RITONAVIR

O ritonavir apresenta alta biodisponibilidade (cerca de 75%), que aumenta com a ingestão de alimentos. A ligação às proteínas alcança 98%, e o fármaco tem meia-vida sérica de 3 a 5 horas. Ocorre metabolização a um metabólito ativo por meio das isoformas de CYP3A e CYP2D6, e a excreção acontece sobretudo pelas fezes. É preciso ter cautela quando se administra o fármaco a indivíduos com comprometimento da função hepática.

Os efeitos adversos potenciais do ritonavir, em particular quando administrado em dose integral, consistem em distúrbios gastrintestinais, parestesias (periorais ou periféricas), elevação dos níveis séricos de aminotransferase, alteração do paladar, cefaleia e elevações dos níveis séricos de creatinocinase. Em geral, ocorrem náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal durante as primeiras semanas de terapia; entretanto, esses efeitos colaterais podem diminuir com o passar do tempo, ou se o fármaco for ingerido nas refeições. Recomenda-se o escalonamento da dose durante 1 a 2 semanas com vistas à diminuição dos efeitos colaterais que limitam a dose. Foram induzidos adenomas e carcinomas hepáticos em camundongos machos aos quais foi administrado ritonavir; todavia, até o momento, não foram observados efeitos semelhantes em seres humanos.

O ritonavir é um potente inibidor da CYP3A4, resultando em numerosas interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Entretanto, essa característica tem sido utilizada com vantagem quando o ritonavir é administrado em baixas doses (100 a 200 mg, duas vezes ao dia) em associação a qualquer um dos outros agentes PIs, visto que os níveis sanguíneos elevados destes últimos possibilitam uma dose mais baixa ou menos frequente (ou ambas) com maior tolerabilidade e potencial de maior eficácia contra vírus resistentes. Os níveis terapêuticos de digoxina e de teofilina devem ser monitorados quando esses fármacos são coadministrados com ritonavir, devido a um provável aumento de suas concentrações. O uso concomitante de saquinavir e ritonavir está contraindicado, devido a um risco aumentado de prolongamento do QT (com *torsades de pointes*) e prolongamento do intervalo PR. Até o momento, existe uma experiência limitada com o ritonavir em doses integrais durante a gravidez; todavia, o ritonavir em baixa dose como "reforço" parece ser bem tolerado tanto na mãe quanto no lactente.

SAQUINAVIR

Em sua formulação original como cápsula de gel duro, o saquinavir oral era pouco biodisponível (apenas cerca de 4% após a ingestão de alimento). Entretanto, a reformulação do medicamento para dose única diária em associação com ritonavir em baixa dose melhorou a eficácia antiviral e também diminuiu os efeitos adversos gastrintestinais.

O saquinavir deve ser tomado dentro de 2 horas após uma refeição gordurosa para melhor absorção do fármaco. A ligação do saquinavir às proteínas alcança 97%, e a meia-vida sérica do medicamento é de aproximadamente 2 horas. O saquinavir apresenta um grande volume de distribuição, porém a sua penetração no líquido cerebrospinal é insignificante. A excreção ocorre principalmente nas fezes. Os efeitos colaterais relatados consistem em desconforto gastrintestinal (náuseas, diarreia, desconforto abdominal e dispepsia) e rinite. Quando administrado em associação com ritonavir em baixa dose, parece haver menos dislipidemia ou toxicidade gastrintestinal do que com alguns dos outros esquemas reforçados com PI. Entretanto, foi constatado recentemente que o uso concomitante de saquinavir e ritonavir confere um risco aumentado de prolongamento do QT (com *torsades de pointes*) e do intervalo PR.

O saquinavir sofre extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP3A4 e atua tanto como inibidor quanto como substrato da CYP3A4. Por conseguinte, existem inúmeras interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se uma diminuição da dose de saquinavir quando coadministrado com nelfinavir. Os níveis elevados de saquinavir quando coadministrado com omeprazol exigem uma rigorosa monitoração quanto à ocorrência de toxicidade. Os níveis de digoxina podem aumentar se esta for coadministrada com saquinavir e, portanto, devem ser monitorados. É preciso monitorar as provas de função hepática quando o saquinavir é coadministrado com delavirdina ou rifampicina. Não há evidências de teratogenicidade do saquinavir nos seres humanos; existem dados de segurança de curto prazo tanto para a mãe quanto para o lactente.

TIPRANAVIR

O tipranavir é um PI mais recente indicado para uso em pacientes infectados por HIV-1 previamente tratados, que abrigam cepas resistentes a outros PIs. O tipranavir é usado em associação com ritonavir para obter níveis séricos efetivos, e o fármaco não está aprovado para pacientes sem experiência em tratamento.

A biodisponibilidade é pequena, porém aumenta quando se ingere o fármaco com uma refeição rica em gordura. O tipranavir é metabolizado pelo sistema microssomal hepático e

está contraindicado para pacientes com insuficiência hepática. O tipranavir contém uma sulfonamida e não deve ser administrado a pacientes com alergia conhecida às sulfonamidas.

Os efeitos colaterais mais comuns do tipranavir consistem em diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. A ocorrência de exantema urticariforme ou maculopapular é mais comum em mulheres e pode ser acompanhada de sintomas sistêmicos ou descamação. Foi observada a ocorrência de hepatotoxicidade, inclusive descompensação hepática potencialmente fatal, mais comum em pacientes com infecção crônica por HBV ou HCV. O tipranavir deve ser interrompido em pacientes que apresentam níveis séricos elevados de transaminase, que alcançam mais de 10 vezes o limite superior da normalidade ou mais de cinco vezes o normal em associação a níveis séricos aumentados de bilirrubina. Devido ao risco aumentado de hemorragia intracraniana em pacientes em uso de tipranavir/ritonavir, o fármaco deve ser evitado em pacientes com traumatismo cranioencefálico ou diátese hemorrágica. Outros efeitos colaterais potenciais incluem depressão, elevação dos níveis de amilase e contagem diminuída de leucócitos.

O tipranavir inibe e induz o sistema CYP3A4. Quando usado em associação com ritonavir, seu efeito final consiste em inibição. O tipranavir também induz o transportador de P-glicoproteína e, portanto, pode alterar o processamento de muitos outros fármacos (Tabela 49-4). Deve-se evitar a administração concomitante de tipranavir com fosamprenavir ou saquinavir, devido aos níveis sanguíneos diminuídos destes fármacos. A associação tipranavir/ritonavir também pode diminuir os níveis séricos de ácido valproico e omeprazol. Pode ocorrer elevação dos níveis de lovastatina, sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, aumentando o risco de rabdomiólise e miopatia. O tipranavir contém uma sulfonamida e, portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam alergia às sulfonamidas.

INIBIDORES DE ENTRADA

O processo de entrada do HIV-1 nas células hospedeiras é complexo, e cada etapa apresenta um alvo potencial de inibição. A fixação do vírus à célula hospedeira requer a ligação do complexo glicoproteico do envelope viral gp160 (que consiste em gp120 e gp41) a seu receptor celular CD4. Essa ligação induz alterações na conformação da gp120, que permitem o acesso aos receptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4. A ligação ao receptor de quimiocinas induz alterações adicionais na conformação da gp120, possibilitando a exposição à gp41 e resultando na fusão do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro, com entrada subsequente do cerne viral no citoplasma celular.

ENFUVIRTIDA

A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos, inibidor da fusão, que bloqueia a entrada do HIV na célula (Figura 49-4). A enfuvirtida liga-se à subunidade gp41 da glicoproteína do envelope viral, impedindo as alterações de conformação necessárias à fusão das membranas viral e celular. A enfuvirtida, que deve ser administrada por injeção subcutânea, é o único agente antirretroviral de administração parenteral. O metabolismo parece envolver hidrólise proteolítica, sem a participação do sistema CYP450. A meia-vida de eliminação é de 3,8 horas.

Pode ocorrer resistência à enfuvirtida em consequência de mutações na gp41; tanto a frequência quanto o significado desse fenômeno estão sendo investigados. Todavia, a enfuvirtida carece de resistência cruzada com as outras classes de fármacos antirretrovirais atualmente aprovados.

Os efeitos colaterais mais comuns associados à terapia com enfuvirtida consistem em reações no local de injeção, inclusive nódulos eritematosos dolorosos. Apesar de sua frequência, essas reações são de leves a moderadas e raramente levam à interrupção do fármaco. Outros efeitos colaterais sintomáticos são insônia, cefaleia, tontura e náuseas. Raras vezes ocorrem reações de hipersensibilidade de gravidade variável, com possível recidiva devido a uma nova exposição ao fármaco. A eosinofilia constitui a principal anormalidade laboratorial observada com a administração de enfuvirtida. Em estudos clínicos prospectivos, foi observada uma taxa aumentada de pneumonia bacteriana em pacientes tratados com enfuvirtida. Não foi identificada nenhuma interação medicamentosa em virtude da qual houvesse necessidade de alteração da dose de fármacos antirretrovirais ou outros fármacos administrados concomitantemente.

MARAVIROQUE

O maraviroque liga-se de modo específico e seletivamente à proteína do hospedeiro CCR5, um dos dois receptores de quimiocinas necessários para a entrada do HIV nas células CD4+. O maraviroque foi aprovado para adultos com infecção pelo HIV-1 trópico para CCR5 (também conhecido como R5), que apresentam fracasso virológico devido à resistência a outros agentes antirretrovirais. Os estudos realizados mostraram que 52 a 60% dos pacientes nos quais pelo menos dois esquemas antivirais não tiveram sucesso estavam infectados pelo HIV R5. Como o maraviroque é ativo contra o HIV que utiliza exclusivamente o correceptor CCR5, e não contra cepas de HIV com tropismo para CXCR4, duplo ou misto, deve-se efetuar um teste de tropismo antes de iniciar o tratamento com maraviroque. A experiência clínica com o uso do maraviroque em pacientes virgens de tratamento é limitada.

A absorção do maraviroque é rápida, porém variável, sendo o tempo necessário para a sua absorção máxima geralmente de 1 a 4 horas após a ingestão do fármaco. A maior parte do fármaco (≥ 75%) é excretada nas fezes, enquanto cerca de 20% são excretados na urina. A dose recomendada de maraviroque varia de acordo com a função renal e o uso concomitante de indutores ou inibidores da CYP3A. O maraviroque está contraindicado para pacientes com comprometimento renal grave ou terminal, que estão fazendo uso concomitante de inibidores ou indutores da CYP3A, e recomenda-se ter cautela quando o fármaco é administrado a pacientes com comprometimento hepático preexistente, bem como a pacientes coinfectados pelo HBV ou HCV. Foi constatado que o maraviroque apresenta excelente penetração no líquido cervicovaginal, com níveis quase quatro vezes mais altos do que as concentrações correspondentes no plasma.

A resistência ao maraviroque está associada a uma ou mais mutações na alça V3 da gp120. Não parece haver resistência cruzada com fármacos de qualquer outra classe, incluindo o inibidor de fusão, a enfuvirtida. Entretanto, o fracasso virológico de esquemas contendo maraviroque pode ser potencialmente causado pela emergência de vírus sem tropismo para CCR5 (p. ex., vírus CXCR4-trópico) ou por alterações no tropismo viral, devido ao desenvolvimento de múltiplas mutações em gp160.

O maraviroque é um substrato da CYP3A4 e, portanto, exige um ajuste da dose na presença de fármacos que interagem com essas enzimas (Tabelas 49-3 e 49-4). Trata-se também de

um substrato para a P-glicoproteína, o que limita as concentrações intracelulares do fármaco. A dose de maraviroque precisa ser diminuída se o fármaco for coadministrado com inibidores potentes da CYP3A (p. ex., delavirdina, cetoconazol, itraconazol, claritromicina ou qualquer inibidor da protease diferente do tipranavir), enquanto precisa ser aumentada quando coadministrado com indutores da CYP3A (p. ex., efavirenzo, etravirina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína ou erva de são joão).

Os efeitos colaterais potenciais consistem em tosse, infecções do trato respiratório alto, hipotensão postural (particularmente na presença de insuficiência renal), dor muscular e articular, dor abdominal, diarreia e transtorno do sono. Devido a relatos de hepatotoxicidade, que pode ser precedida de evidências de reação alérgica sistêmica (i.e., exantema pruriginoso, eosinofilia ou níveis elevados de IgE), deve-se considerar a interrupção imediata do maraviroque caso apareça esse conjunto de sinais. Foi observada a ocorrência de isquemia e infarto do miocárdio em pacientes em uso de maraviroque; por esse motivo, aconselha-se ter cautela em pacientes com risco cardiovascular aumentado.

Tem havido alguma preocupação de que o bloqueio do receptor CCR5 de quimiocinas — uma proteína humana — possa resultar em diminuição da vigilância imune, com aumento subsequente do risco de neoplasia maligna (p. ex., linfoma) ou infecção. Todavia, até o momento, não houve nenhuma evidência de qualquer risco aumentado de neoplasia maligna ou infecção em pacientes tratados com maraviroque.

INIBIDORES DA INTEGRASE PARA TRANSFERÊNCIA DE FILAMENTO

RALTEGRAVIR

O raltegravir é um análogo da pirimidinona, que se liga à integrase, uma enzima viral essencial na replicação do HIV-1 e do HIV-2. Por meio dessa ligação, o raltegravir inibe a transferência de filamento, a terceira e última etapa de integração do pró-vírus, interferindo, assim, na integração do DNA do HIV de transcrição reversa nos cromossomos da célula hospedeira (Figura 49-4). A princípio, o fármaco foi licenciado para uso em pacientes adultos com experiência em tratamento, infectados por cepas de HIV-1 resistentes a múltiplos outros agentes; entretanto, mais recentemente, teve também aprovação para uso na terapia inicial. Entretanto, a experiência clínica com o raltegravir é limitada nos pacientes sem experiência em tratamento.

A biodisponibilidade absoluta do raltegravir não foi estabelecida, mas não parece depender de alimento. O fármaco é metabolizado por glicuronidação e não interage com o sistema do citocromo P450; por conseguinte, espera-se que tenha menos interações medicamentosas do que muitos dos outros agentes antirretrovirais. Todavia, em associação à rifampicina, um potente indutor da UDP-glicuronosil transferase 1A1 (UGT1A1), deve-se aumentar a dose de raltegravir de 400 mg duas vezes ao dia, para 800 mg duas vezes ao dia. Como os cátions polivalentes (p. ex., magnésio, cálcio e ferro) podem ligar-se a inibidores da integrase e interferir na sua atividade, os antiácidos devem ser usados com cautela e tomados separadamente do raltegravir.

Embora o fracasso virológico tenha sido incomum nos estudos clínicos do raltegravir realizados até o momento, a resistência *in vitro* exige apenas uma única mutação pontual (p. ex., nos códons 148 e 155). A baixa barreira genética à resistência ressalta a importância das terapias de combinação e da adesão do paciente ao tratamento. Não se espera que a ocorrência de mutações da integrase possa afetar a sensibilidade a outras classes de agentes antirretrovirais.

Os efeitos colaterais potenciais do raltegravir consistem em insônia, cefaleia, diarreia, náuseas, tontura e fadiga. Pode ocorrer elevação da creatinocinase, com ocorrência potencial de miopatia ou rabdomiólise; observa-se um efeito mínimo sobre os lipídeos séricos.

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS NOVOS E EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

Novas terapias estão sendo continuamente investigadas para explorar outros alvos do HIV, para uma atividade contra cepas resistentes de vírus, menor incidência de efeitos colaterais e dosagem conveniente. Os fármacos recentemente aprovados e aqueles que se encontram atualmente em fases avançadas de desenvolvimento clínico incluem os agentes NTRIs **elvucitabina, racivir** e **apricitabina**; o NNRTIs **rilpivirina**; inibidores da entrada, como os antagonistas do receptor CCR5, **vicriviroque** e **PRO 140**, o inibidor de fusão **TNX-355** (**ibalizumabe**); e inibidores da integrase, como o **elvitegravir**. Além disso, novas classes de fármacos, como os inibidores da maturação (**bevirimate**), encontram-se em fase de pesquisa.

■ FÁRMACOS CONTRA A HEPATITE

Na atualidade, dispõe-se de vários agentes efetivos contra o HBV e o HCV (Tabela 49-6). O tratamento atual é mais supressor do que curativo, e a alta prevalência dessas infecções no mundo inteiro, com sua morbidade e mortalidade concomitante, reflete uma necessidade premente de aprimoramento na terapia.

INTERFERONA-α

As interferonas são citosinas do hospedeiro que exercem complexas ações antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas (ver Capítulo 55). A interferona-α parece atuar por meio da indução de sinais intracelulares após ligação a receptores específicos da membrana celular, resultando em inibição da penetração, tradução, transcrição, processamento de proteína, maturação e liberação dos vírus, bem como em aumento da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade do hospedeiro, maior atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da proliferação e sobrevida das células T citotóxicas.

Há preparações injetáveis de interferona-α para o tratamento das infecções por HBV e HCV (Tabela 49-6). A interferona-α-2a e a α-2b podem ser administradas por via subcutânea ou intramuscular; a interferona 1 alfacona é administrada por via subcutânea. A meia-vida de eliminação é de 2 a 5 horas para as interferonas-α-2a e α-2b, dependendo da via de administração. A meia-vida da interferona 1 alfacona em pacientes com infecção crônica por HCV varia de 6 a 10 horas. As interferonas-α são filtradas no glomérulo e sofrem rápida degradação proteolítica durante a reabsorção tubular, de modo que a sua detecção na circulação sistêmica é insignificante. O metabolismo hepático e a excreção biliar subsequente são considerados vias secundárias.

TABELA 49-6 Fármacos usados no tratamento da hepatite viral

Agente	Indicação	Dose recomendada para adultos	Via de administração
Hepatite B			
Lamivudina[1]	Hepatite B crônica	100 mg 1 vez/dia (150 mg 1 vez/dia na presença de coinfecção pelo HIV)	Oral
Adenofovir[1]	Hepatite B crônica	10 mg 1 vez/dia	Oral
Entecavir[1]	Hepatite B crônica	0,5-1 mg 1 vez/dia	Oral
Tenofovir[1]	Hepatite B crônica	300 mg 1 vez/dia	Oral
Telbivudina[1]	Hepatite B crônica	600 mg 1 vez/dia	Oral
Interferona-α-2b	Hepatite B crônica	5 milhões de unidades 1 vez/dia, ou 10 milhões de unidades, 3 vezes/semana	Subcutânea ou intramuscular
Interferona-α-2a peguilada[1]	Hepatite B crônica	180 mcg 1 vez/semana	Subcutânea
Hepatite C			
Interferona-α-2a peguilada[1]	Hepatite C crônica	180 mcg 1 vez/semana, mais ribavirina (800-1.200 mg/dia)	Subcutânea
Interferona-α-2b peguilada[1]	Hepatite C crônica	1,5 mcg/kg 1 vez/semana com ribavirina (800-1.200 mg/dia)	Subcutânea
Interferona-α-2b[1]	Hepatite C aguda	5 milhões de unidades 1 vez/dia durante 3-4 semanas, a seguir, 5 milhões de unidades, 3 vezes/semana	Subcutânea ou intramuscular

[1] A dose precisa ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.

Uma metanálise de estudos clínicos em pacientes com infecção crônica por HBV mostrou que o tratamento com interferona-α está associado a maior incidência de soroconversão do antígeno e da hepatite (HBeAg) e níveis indetectáveis de DNA do HBV, em comparação com placebo. A adição do componente peguilado resulta em maior aumento na proporção de pacientes com soroconversão do HBeAg (~30%) e declínio de aproximadamente 4 log de cópias/mL (uma redução de 99,99%) no DNA do HBV depois de 1 ano.

O uso de interferona-α-2a peguilada (complexada com polietilenoglicol) e de interferona-α-2b peguilada resulta em depuração mais lenta e meia-vida terminal mais longa e concentrações mais uniformes, possibilitando a administração menos frequente de doses a pacientes com infecção crônica por HCV. A eliminação renal responde por cerca de 30% da depuração, a qual é reduzida aproximadamente à metade em pacientes com comprometimento da função renal; por esse motivo, é preciso ajustar a dose.

Os efeitos colaterais da interferona-α consistem em síndrome de tipo gripal (i.e., cefaleia, febre, calafrios, mialgias e mal-estar), 6 horas após a administração do fármaco; essa síndrome é observada em mais de 30% dos pacientes durante a primeira semana de tratamento e tende a desaparecer com a administração contínua. Ocorrem elevações transitórias das enzimas hepáticas nas primeiras 8 a 12 semanas de terapia, que parecem mais comuns em pacientes que respondem ao tratamento. Os efeitos colaterais potenciais durante a terapia crônica incluem neurotoxicidade (transtornos do humor, depressão, sonolência, confusão, convulsões), mielossupressão, fadiga profunda, perda de peso, exantema, tosse, mialgia, alopecia, zumbido, perda reversível da audição, retinopatia, pneumonite e, possivelmente, cardiotoxicidade. Pode ocorrer indução de autoanticorpos, causando exacerbação ou desmascarando uma doença autoimune (sobretudo tireoidite). A molécula de polietilenoglicol é um polímero atóxico, excretado de imediato na urina.

As contraindicações para a terapia com interferona-α incluem descompensação hepática, doença autoimune e história de arritmia cardíaca. Aconselha-se cautela na presença de doença psiquiátrica, epilepsia, doença da tireoide, cardiopatia isquêmica, insuficiência renal grave e citopenia. As interferonas-α são abortivas em primatas e não devem ser administradas durante a gravidez. As interações medicamentosas potenciais incluem aumento dos níveis de teofilina e metadona. Não se recomenda a coadministração com didanosina, devido ao risco de insuficiência hepática, e a coadministração com zidovudina pode exacerbar as citopenias.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

As metas da terapia para a infecção crônica pelo HBV consistem em manter a supressão da replicação do HBV, resultando em diminuição da velocidade de progressão da doença hepática (com retardo da fibrose hepática e até mesmo reversão da cirrose), impedir a ocorrência de complicações (i.e., cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular) e em reduzir a necessidade de transplante de fígado. Isso significa uma supressão do DNA do HBV para níveis indetectáveis, soroconversão do HBeAg (ou, mais raramente, do HBsAg) de positivo para negativo e redução dos níveis elevados de transaminase hepática. Esses parâmetros finais estão correlacionados com uma melhora da doença necroinflamatória, risco diminuído de carcinoma hepatocelular e cirrose e necessidade diminuída de transplante de fígado. Todas as terapias atualmente aprovadas alcançam essas metas. Entretanto, como as terapias atuais suprimem a replicação do HBV sem erradicar o vírus, as respostas iniciais podem não ser duráveis. O DNA viral circular fechado de modo covalente (ccc, do inglês *covalently closed circular*) existe indefinidamente em uma forma estável dentro da célula, atuando como reservatório do HBV durante toda a vida da célula, com consequente capacidade de reativação. A recidiva é mais comum em pacientes coinfectados pelo HBV e pelo vírus da hepatite D.

Até 2010, sete fármacos foram aprovados nos EUA para tratamento da infecção crônica pelo HBV: cinco análogos de nucleosídeos/nucleotídeos orais (lamivudina, adefovir, dipivoxila, tenofovir, entecavir e telbivudina) e duas interferonas injetáveis (interferona-α-2b e α-2a peguilada) (Tabela 49-6).

O uso da interferona foi suplantado pela interferona peguilada de ação longa, possibilitando a sua administração uma vez por semana, em lugar da administração de doses diárias ou três vezes por semana. Em geral, a terapia com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos têm melhor tolerabilidade e, em última análise, produz uma taxa mais alta de respostas do que as interferonas (embora menos rapidamente); entretanto, a resposta pode ser menos duradoura após a interrupção da terapia com nucleosídeos/nucleotídeos, e a emergência de resistência pode ser problemática. Os nucleotídeos são efetivos na resistência a nucleosídeos e vice-versa. Além disso, os agentes orais podem ser usados em pacientes com doença hepática descompensada, e a terapia é mais crônica do que de duração limitada, como no caso da terapia com interferonas.

Diversos agentes anti-HBV também apresentam atividade anti-HIV, incluindo lamivudina, adefovir dipivoxila e tenofovir. A entricitabina, um NRTI antirretroviral, está em fase de avaliação clínica para o tratamento do HBV em associação com tenofovir, o que pode ser particularmente apropriado para indivíduos coinfectados pelo HIV e HBV. Como os agentes NRTIs podem ser usados em pacientes coinfectados pelo HBV e HIV, é importante ressaltar a possível ocorrência de exacerbação aguda da hepatite com a suspensão ou interrupção desses agentes.

ADEFOVIR DIPIVOXILA

Embora tenha sido desenvolvido inicialmente e de modo infrutífero para o tratamento da infecção pelo HIV, o adefovir dipivoxila foi aprovado, em doses mais baixas e menos tóxicas, para o tratamento da infecção pelo HBV. O adefovir dipivoxila é o pró-fármaco diéster do adefovir, um análogo de nucleotídeo de adenina fosforado acíclico (Figura 49-2). É fosforilado por cinases celulares ao metabólito difosfato ativo e, a seguir, inibe competitivamente a DNA-polimerase do HBV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA viral. O adefovir é ativo *in vitro* contra uma ampla variedade de vírus de DNA e de RNA, incluindo HBV, HIV e herpes-vírus.

A biodisponibilidade oral do adefovir dipivoxila, que é de cerca de 59%, não é afetada pelas refeições; sofre hidrólise rápida e completa ao composto original por esterases intestinais e sanguíneas. A ligação às proteínas é baixa (<5%). A meia-vida intracelular do difosfato é prolongada, variando de 5 a 18 horas em várias células, tornando possível a administração de uma dose única ao dia. O adefovir é excretado por meio de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa e requer um ajuste da dose em caso de disfunção renal. Todavia, pode ser administrado a pacientes com doença hepática descompensada.

Entre os agentes orais, o adefovir pode ser o mais lento na supressão dos níveis de DNA do HBV e o que tem menos probabilidade de induzir soroconversão do HBeAg. Embora a emergência de resistência seja rara durante o primeiro ano de terapia, ela aproxima-se de 30% no final de 4 anos. Recentemente, foram descritos mutantes de HBV rt233 de ocorrência natural (i.e., primários) resistentes ao adefovir. Não ocorre resistência cruzada entre o adefovir e a lamivudina.

O adefovir dipivoxila é bem tolerado. Foi observada uma nefrotoxicidade dependente da dose nos estudos clínicos realizados, que se manifesta por elevação dos níveis séricos de creatinina e diminuição do fósforo sérico, sendo a sua ocorrência mais comum em pacientes com insuficiência renal basal e naqueles tratados com altas doses (60 mg/dia). Outros efeitos colaterais potenciais incluem cefaleia, diarreia, astenia e dor abdominal. À semelhança de outros NTRIs, a acidose láctica e a esteatose hepática são consideradas como risco, em virtude da disfunção mitocondrial. Até o momento, não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente importantes; entretanto, a coadministração com fármacos que reduzem a função renal ou que competem para a secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de adefovir ou do fármaco coadministrado. O ácido piválico, um subproduto do metabolismo do adefovir dipivoxila, pode esterificar a carnitina livre, resultando em diminuição dos níveis de carnitina. Entretanto, não se acredita que haja necessidade de administrar uma suplementação de carnitina com as baixas doses usadas no tratamento de pacientes com HBV (10 mg/dia). O adefovir é embriotóxico em altas doses em ratos e é genotóxico em estudos pré-clínicos.

ENTECAVIR

O entecavir é um análogo do nucleosídeo de guanosina administrado por via oral (Figura 49-2), que inibe competitivamente todas as três funções da DNA-polimerase do HBV, inclusive *priming* de base, transcrição reversa do filamento negativo e síntese do filamento positivo do DNA do HBV. A biodisponibilidade oral aproxima-se de 100%, porém é reduzida pela presença de alimento; por esse motivo, o entecavir deve ser tomado com o estômago vazio. A meia-vida intracelular do composto fosforilado ativo é de 15 horas. O entecavir é excretado pelo rim e sofre tanto filtração glomerular quanto secreção tubular efetiva.

A comparação com lamivudina em pacientes portadores de infecção crônica pelo HBV demonstrou taxas semelhantes de soroconversão do HBeAg, porém taxas significativamente mais altas de supressão viral do DNA do HBV com o entecavir, normalização dos níveis séricos de alanina aminotransferase e melhora histológica do fígado. O entecavir parece ter uma maior barreira contra a emergência de resistência do que a lamivudina. Embora se tenha documentado uma seleção de isolados resistentes com a mutação S202G durante a terapia, a resistência clínica é rara (<1% dentro de 4 anos). Além disso, pode ocorrer uma diminuição da sensibilidade ao entecavir em associação à resistência à lamivudina.

O entecavir é bem tolerado. Os eventos colaterais mais frequentes consistem em cefaleia, fadiga, tontura e náuseas. Com exposição variável ao fármaco, foi observada a ocorrência de adenomas e carcinomas pulmonares em camundongos, adenomas e carcinomas hepáticos em ratos e camundongos, tumores vasculares em camundongos e gliomas cerebrais e fibromas cutâneos em ratos. A coadministração do entecavir com fármacos que reduzem a função renal ou que competem para a secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de entecavir ou do fármaco coadministrado.

LAMIVUDINA

A farmacocinética da lamivudina foi descrita anteriormente neste capítulo (ver seção "Inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa"). A meia-vida intracelular mais prolongada observada nas linhagens de células infectadas pelo HBV (17 a 19 horas) em comparação com linhagens de células infectadas pelo HIV (10,5 a 15,5 horas) possibilita o uso de doses mais baixas administradas a intervalos menos frequentes. A lamivudina pode ser administrada com segurança a pacientes com doença hepática descompensada.

A lamivudina inibe a DNA-polimerase do HBV e a transcriptase reversa do HIV ao competir com o trifosfato de desoxicitidina pela sua incorporação no DNA viral, resultando em interrupção da cadeia. A lamivudina produz diminuições de 3 a 4 log na replicação viral na maioria dos pacientes e supressão do DNA do HBV para níveis indetectáveis em cerca de 44% dos pacientes. A soroconversão do HBeAg positivo para negativo ocorre em cerca de 17% dos pacientes e persiste por 3 anos em cerca de 70% dos pacientes que respondem. A continuação do tratamento por 4 a 8 meses após a soroconversão pode melhorar a durabilidade da resposta. A resposta em pacientes negativos para o HBeAg é inicialmente alta, porém menos durável.

Apesar de a lamivudina produzir inicialmente uma supressão rápida e potente do vírus, a terapia crônica pode ser finalmente limitada pela emergência de isolados de HBV resistentes à lamivudina (p. ex., L180M ou M204I/V), que ocorre, segundo estimativas, em 15 a 30% dos pacientes dentro de 1 ano e em 70% dentro de 5 anos de terapia. A resistência tem sido associada a exacerbações da hepatite e doença hepática progressiva. Pode ocorrer resistência cruzada entre a lamivudina e a entricitabina ou entecavir; todavia, o adefovir mantém a sua atividade contra cepas de HBV resistentes à lamivudina.

Nas doses utilizadas para a infecção pelo HBV, a lamivudina apresenta um excelente perfil de segurança. A cefaleia, as náuseas e a tontura são raras. A coinfecção pelo HIV pode aumentar o risco de pancreatite. Não foi relatada nenhuma evidência de toxicidade mitocondrial.

TELBIVUDINA

A telbivudina é um análogo de nucleosídeo de timidina com atividade contra a DNA-polimerase do HBV. É fosforilada por cinases celulares à forma trifosfato ativa, cuja meia-vida intracelular é de 14 horas. O composto fosforilado inibe competitivamente a DNA-polimerase do HBV, resultando em sua incorporação no DNA viral e interrupção da cadeia. O fármaco não é ativo *in vitro* contra o HIV-1.

A biodisponibilidade oral não é afetada pelo alimento. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (3%), e o fármaco apresenta ampla distribuição. A meia-vida sérica é de cerca de 15 horas, e a excreção é renal. Não há metabólitos conhecidos, nem interações identificadas com o sistema CYP450 ou outros fármacos.

Em um estudo clínico comparativo com lamivudina em pacientes portadores de infecção crônica pelo HBV, uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com telbivudina alcançou o parâmetro final combinado de supressão do DNA do HBV para menos de 5 log cópias/mL e perda do HBeAg sérico. A redução média do DNA do HBV em comparação com os valores basais, a proporção com normalização da ALT e a soroconversão do HBeAg foram maiores nos pacientes tratados com telbivudina. As biopsias hepáticas realizadas dentro de 1 ano demonstraram menos cicatrização. Entretanto, a emergência de resistência, caracteristicamente decorrente da mutação M204I, pode ser observada em até 22% dos pacientes com terapia de mais de 1 ano de duração, podendo resultar em rebote virológico.

Os efeitos colaterais são leves e consistem em fadiga, cefaleia, dor abdominal, infecção respiratória alta, níveis elevados de creatinocinase, náuseas e vômitos. Foi relatada a ocorrência de mialgia e miopatia não complicadas, bem como neuropatia periférica. À semelhança de outros análogos de nucleosídeos, podem ocorrer acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose durante a terapia, bem como exacerbações da hepatite após a sua interrupção.

TENOFOVIR

O tenofovir, um análogo nucleotídeo da adenosina em uso como agente antirretroviral, foi recentemente aprovado para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV. As características do tenofovir foram descritas anteriormente, neste capítulo. O tenofovir mantém a sua atividade contra isolados de vírus da hepatite resistentes à lamivudina e ao entecavir, porém apresenta atividade reduzida contra cepas resistentes ao adenofovir. Apesar de ter uma estrutura semelhante à do adefovir dipivoxila, estudos clínicos comparativos mostraram uma taxa significativamente mais alta de resposta completa, definida por níveis séricos de DNA do HBV inferiores a 400 cópias/mL, bem como melhora histológica, em pacientes com infecção crônica pelo HBV em uso de tenofovir, em comparação com aqueles tratados com adefovir dipivoxila. A emergência de resistência parece ser substancialmente menos frequente durante a terapia com tenofovir do que com adefovir.

FÁRMACOS EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

Os compostos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento de pacientes com infecção pelo HBV incluem os análogos nucleosídeos **entricitabina** e **clevudina**, bem como o modulador imunológico **timosina-α-1**, agentes que facilitam a captação pelo fígado usando a conjugação a ligantes, e compostos de interferência com o RNA.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Diferentemente do tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV, a principal meta do tratamento de pacientes com infecção pelo HCV consiste na erradicação do vírus. Nos estudos clínicos realizados, o principal parâmetro final de eficácia consiste na obtenção de uma resposta viral sustentada (RVS), definida como a ausência de viremia detectável durante 6 meses após a conclusão da terapia. A RVS está associada à melhora da histologia hepática, à redução do risco de carcinoma hepatocelular e, em certas ocasiões, à regressão da cirrose. Ocorre recidiva tardia em menos de 5% dos pacientes que obtêm uma RVS.

Na hepatite C aguda, a taxa de eliminação do vírus sem terapia é estimada em 15 a 30%. Em um estudo (não controlado), o tratamento da infecção aguda com interferona-α-2b, em doses mais altas do que aquelas usadas para a hepatite C crônica, resultou em taxa sustentada de eliminação de 95% em 6 meses. Por conseguinte, se o teste de RNA do HCV documentar a persistência da viremia 12 semanas após a soroconversão inicial, recomenda-se a terapia antiviral.

Recomenda-se o tratamento dos pacientes com infecção crônica pelo HCV para aqueles que correm risco aumentado de evolução para a cirrose. Os parâmetros de seleção são complexos. Nos pacientes em que há necessidade de tratamento, o padrão atual consiste na administração semanal de interferona-alfa peguilada em associação com ribavirina diária, por via oral. As interferonas-α-2a e α-2b peguiladas substituíram

as interferonas-α não modificadas, em virtude sua eficácia superior em associação com ribavirina, independentemente do genótipo. A terapia de combinação com ribavirina oral é mais efetiva do que a monoterapia com interferona ou ribavirina, isoladamente. Por conseguinte, a monoterapia com interferona-α peguilada só é recomendada para pacientes que não conseguem tolerar a ribavirina. Os fatores associados a uma resposta terapêutica favorável incluem genótipo 2 ou 3 do HCV, ausência de cirrose na biopsia hepática e baixos níveis de RNA do HCV antes do tratamento.

RIBAVIRINA

A ribavirina é um análogo da guanosina que sofre fosforilação intracelular por enzimas da célula hospedeira. Embora seu mecanismo de ação ainda não tenha sido de todo elucidado, o fármaco parece interferir na síntese de trifosfato de guanosina, inibir o capeamento do RNA mensageiro viral e inibir também a polimerase dependente de RNA viral de certos vírus. O trifosfato de ribavirina inibe a replicação de uma ampla variedade de vírus de DNA e de RNA, inclusive vírus *influenza* A e B, vírus *parainfluenza*, vírus sincicial respiratório, paramixovírus, HCV e HIV-1.

A biodisponibilidade oral absoluta da ribavirina, que é de 45 a 64%, aumenta com refeições ricas em gordura e diminui com a coadministração de antiácidos. A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante; o volume de distribuição do fármaco é grande, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 70% dos plasmáticos. A eliminação da ribavirina ocorre principalmente pela urina; por conseguinte, a depuração encontra-se diminuída em pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 30 mL/min.

O uso de doses mais altas de ribavirina (i.e., 1.000 a 1.200 mg/dia, de acordo com o peso corporal, em lugar de 800 mg/dia) ou a duração mais longa da terapia ou ambos podem ser mais eficazes em pacientes com menor probabilidade de resposta à terapia (p. ex., aqueles com genótipo 1 ou 4) ou naqueles que sofreram recidiva. Isso precisa ser comparado com uma maior probabilidade de toxicidade. Cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam anemia hemolítica dependente da dose. Outros efeitos adversos potenciais incluem depressão, fadiga, irritabilidade, exantema, tosse, insônia, náuseas e prurido. As contraindicações para a terapia com ribavirina consistem em anemia, insuficiência renal terminal, doença vascular isquêmica e gravidez. A ribavirina é teratogênica e embriotóxica em animais, bem como mutagênica em células de mamíferos. As pacientes expostas ao fármaco não devem conceber durante pelo menos 6 meses após o término da terapia.

AGENTES NOVOS E EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

Entre os fármacos para o tratamento da infecção por HCV os que atualmente são mais promissores incluem os inibidores da protease NS3 do HCV, o **telaprevir** e o **boceprevir**. Esses fármacos muito potentes tendem a reduzir a duração global da terapia, possivelmente com maior tolerabilidade do que os esquemas atuais. Outra classe de agentes promissores é constituída por inibidores da polimerase do HCV NS5B, inclusive análogos tanto nucleosídeos quanto não nucleosídeos.

■ FÁRMACOS ANTI-*INFLUENZA*

As cepas dos vírus *influenza* são classificadas por suas proteínas do cerne (i.e., A, B, ou C), espécie de origem (p. ex., aviárias, suínas) e local geográfico de isolamento. A *influenza* A, a única cepa que provoca pandemias, é classificada em 16 subtipos H (hemaglutinina) e 9 N (neuraminidase) conhecidos, com base nas proteínas de superfície. Apesar de o vírus *influenza* B infectar habitualmente apenas seres humanos, os vírus *influenza* A podem infectar uma variedade de hospedeiros animais. Os subtipos atuais de *influenza* A que estão circulando entre populações no mundo inteiro incluem H1N1, H1N2 e H3N2. São conhecidos 15 subtipos que infectam aves, proporcionando um extenso reservatório. Embora sejam bastante específicos quanto à espécie, os subtipos de *influenza* aviária atravessam a barreira da espécie em algumas raras ocasiões, infectando seres humanos e gatos. Os vírus dos subtipos H5 e H7 (p. ex., H5N1, H7N7 e H7N3) podem sofrer rápida mutação em bandos de aves domésticas de uma forma de baixa patogenicidade para uma forma de alta patogenicidade e, recentemente, expandiram o seu espectro de hospedeiros, causando doença tanto aviária quanto humana. O vírus H5N1 aviário desperta preocupação particular, pois causou infecção humana (inclusive doença grave e morte) pela primeira vez em 1997 e se tornou endêmico em aves domésticas do sudeste da Ásia desde 2003. Até o momento, a disseminação do vírus H5N1 entre pessoas tem sido rara, limitada e não duradoura. Entretanto, a emergência do vírus *influenza* H5N1 2009 (anteriormente denominado "gripe suína"), em 2009-2010, provocou a primeira pandemia de *influenza* (i.e., surto global de doença causada por um novo vírus *influenza*) em mais de 40 anos.

Embora os fármacos antivirais disponíveis para a *influenza* tenham atividade contra a *influenza* A, muitas ou a maioria das cepas circulantes do vírus H5N1, bem como cepas H1 e H3 que causam *influenza* sazonal nos EUA, mostram-se resistentes à amantadina e rimantadina. A resistência ao oseltamivir também aumentou notavelmente.

OSELTAMIVIR E ZANAMIVIR

Os inibidores da neuraminidase, o oseltamivir e o zanamivir, que são análogos do ácido siálico, interferem na liberação da progênie de vírus influenza das células hospedeiras infectadas, detendo, assim, a disseminação da infecção dentro do trato respiratório. Esses fármacos interagem de modo competitivo e reversível com o sítio enzimático ativo, inibindo a atividade da neuraminidase viral em baixas concentrações nanomolares. A inibição da neuraminidase viral resulta em agregação dos virions influenza recentemente liberados entre si e com a membrana da célula infectada. Ao contrário da amantadina e da rimantadina, o oseltamivir e o zanamivir apresentam atividade contra ambos os vírus *influenza* A e *influenza* B. A administração precoce é crucial, visto que a replicação do vírus *influenza* atinge um pico dentro de 24 a 72 horas após o início da doença. Quando se administra um ciclo de terapia de 5 dias dentro de 36 a 48 horas após o aparecimento dos sintomas, a duração da doença é reduzida em 1 a 2 dias, em comparação com o placebo, a gravidade é diminuída, e observa-se uma redução na incidência de complicações secundárias em crianças e adultos. A profilaxia com administração uma vez ao dia tem uma eficiência de 70 a 90% na prevenção da doença após exposição. O oseltamivir foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes

a partir de 1 ano de idade, enquanto o zanamivir está aprovado para pacientes a partir de 7 anos de idade.

O oseltamivir é um pró-fármaco administrado por via oral, que é ativado por esterases hepáticas e que está amplamente distribuído por todo o corpo. A dose é de 75 mg duas vezes ao dia durante 5 dias para tratamento, e de 75 mg uma vez ao dia para prevenção; é necessário modificar a dose em pacientes com insuficiência renal. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 80%, a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, e as concentrações alcançadas no ouvido médio e no líquido sinusal assemelham-se às concentrações plasmáticas. A meia-vida do oseltamivir é de 6 a 10 horas, e a excreção do fármaco ocorre por filtração glomerular e secreção tubular na urina. A probenecida diminui a depuração renal do oseltamivir em 50%. As concentrações séricas de carboxilato de oseltamivir, o metabólito ativo do oseltamivir, aumentam com o declínio da função renal; por conseguinte, deve-se ajustar a dose nesses pacientes. Os efeitos colaterais potenciais consistem em náuseas, vômitos e dor abdominal, que ocorrem em 5 a 10% dos pacientes no início da terapia, mas que tendem a regredir de modo espontâneo. O uso do oseltamivir com alimentos não interfere na sua absorção e pode diminuir as náuseas e os vômitos. Foi também relatada a ocorrência de cefaleia, fadiga e diarreia, que parecem ser mais comuns com uso profilático. É raro haver exantema. Foram relatados eventos neuropsiquiátricos transitórios (autolesão ou delírio), particularmente em adolescentes e adultos que residem no Japão.

O zanamivir é liberado diretamente no trato respiratório por inalação. Cerca de 10 a 20% do composto ativo alcançam os pulmões, enquanto o restante deposita-se na orofaringe. A concentração do fármaco no trato respiratório é estimada em mais de 1.000 vezes a concentração inibitória de 50% para a neuraminidase, e a meia-vida pulmonar é de 2,8 horas. Cerca de 5 a 15% da dose total (10 mg 2 vezes/dia, durante 5 dias para tratamento e 10 mg 1 vez/dia, para prevenção) são absorvidos e excretados na urina com metabolismo mínimo. Os efeitos adversos potenciais consistem em tosse, broncospasmo (algumas vezes grave), diminuição reversível da função pulmonar e desconforto nasal e orofaríngeo transitório. Não se recomenda o uso do zanamivir para pacientes com doença subjacente das vias respiratórias.

A resistência ao oseltamivir pode estar associada a mutações pontuais nos genes virais de hemaglutinina ou neuraminidase (p. ex., mutação H275Y). As taxas de resistência ao oseltamivir entre vírus H1N1 sazonais aumentaram drasticamente e de maneira abrupta no mundo inteiro, alcançando 97,4% em cepas testadas nos EUA, de 2008 a 2009. A resistência ao oseltamivir em vírus H1N1 pandêmicos e ao zanamivir nos vírus H1N1 sazonais e pandêmicos são raras. Todos os vírus influenza A (H3N2) e influenza B demonstraram sensibilidade ao oseltamivir e ao zanamivir. Os vírus *influenza* A (H1N1) de origem suína são quase sempre sensíveis tanto ao oseltamivir quanto ao zanamivir.

AMANTADINA E RIMANTADINA

A amantadina (cloridrato de 1-aminoadamantana) e seu derivado α-metil, a rimantadina, são aminas tricíclicas da família da adamantana que bloqueiam o canal iônico de prótons M2 da partícula viral e inibem o desencapsulamento do RNA viral dentro da célula hospedeira infectada, impedindo, assim, a sua replicação. Esses fármacos são apenas ativos contra a *influenza* A. A rimantadina é quatro a cinco vezes mais ativa do que a amantadina *in vitro*. A amantadina é bem absorvida, e 67% ligam-se às proteínas. A meia-vida plasmática é de 12 a 18 horas e varia de acordo com a depuração de creatinina. A rimantadina, cuja ligação às proteínas é de cerca de 40%, apresenta meia-vida de 24 a 36 horas. A secreção nasal e os níveis salivares aproximam-se dos valores no soro, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a 52 a 96% dos séricos; as concentrações de rimantadina no muco nasal são, em média, 50% mais altas do que as do plasma. A amantadina é excretada de modo inalterado na urina, enquanto a rimantadina sofre metabolismo extenso por hidroxilação, conjugação e glicuronidação antes de sua excreção urinária. É necessário reduzir as doses de ambos os fármacos no indivíduo idoso e em pacientes com insuficiência renal e, no caso da rimantadina, em pacientes com insuficiência hepática pronunciada.

Na ausência de resistência, tanto a amantadina quanto a rimantadina, em doses de 100 mg duas vezes ao dia, ou 200 mg uma vez ao dia, proporcionam proteção de 70 a 90% na prevenção de doença clínica, quando se inicia a terapia antes da exposição. Quando ambos os fármacos são iniciados 1 a 2 dias após o aparecimento da doença, a duração da febre e dos sintomas sistêmicos é reduzida em 1 a 2 dias.

O principal alvo de ambos os agentes é a proteína M2 no interior da membrana viral, conferindo especificidade contra o vírus influenza A e proporcionando um local sujeito a mutação, que leva ao rápido desenvolvimento de resistência em até 50% dos indivíduos tratados. Os vírus isolados resistentes com uma única mutação pontual são geneticamente estáveis, conservam a sua patogenicidade, podem ser transmitidos para contatos íntimos e eliminados cronicamente por pacientes imunocomprometidos. O acentuado aumento na prevalência da resistência a ambos os fármacos em isolados clínicos nessa última década, *influenza* A H1N1 e H3N2, limitou a utilidade desses fármacos para o tratamento ou para a prevenção da *influenza*. Não ocorre resistência cruzada ao zanamivir e ao oseltamivir.

Os efeitos colaterais mais comuns relacionam-se com o trato gastrintestinal (náuseas, anorexia) e ao sistema nervoso central (nervosismo, dificuldade de concentração, insônia, tontura); os efeitos colaterais associam-se à dose e podem diminuir ou desaparecer depois da primeira semana de tratamento, apesar da ingestão contínua do fármaco. Os efeitos colaterais mais graves (p. ex., alterações acentuadas do comportamento, delírio, alucinações, agitação e convulsões) podem se originar de uma alteração da neurotransmissão dopamínica (ver Capítulo 28); são menos frequentes com a rimantadina do que com a amantadina; estão associados a concentrações plasmáticas elevadas; ocorrem com mais frequência em pacientes com insuficiência renal, distúrbios convulsivos ou idade avançada; podem aumentar com o uso concomitante de anti-histamínicos, anticolinérgicos, hidroclorotiazida e sulfametoxazol-trimetoprima. As manifestações clínicas da atividade anticolinérgica tendem a ocorrer na superdosagem aguda de amantadina. Ambos os agentes são teratogênicos e embriotóxicos em roedores, e foram relatados defeitos congênitos após exposição ao fármaco durante a gravidez.

FÁRMACOS EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O inibidor da neuraminidase, o **peramivir**, um análogo do ciclopentano, apresenta atividade contra os vírus influenza A e B. O peramivir teve uma autorização temporária pela FDA para

uso de emergência na forma de administração intravenosa, em novembro de 2009, devido à pandemia do H1N1. O fármaco é comercializado na Coreia do Sul, porém ainda não foi licenciado nos EUA. Ainda não se dispõe de dados clínicos sobre a resistência cruzada ao oseltamivir e ao zanamivir. Os efeitos colaterais relatados consistem em diarreia, náuseas, vômitos e neutropenia.

■ OUTROS AGENTES ANTIVIRAIS

INTERFERONAS

As interferonas foram estudadas para inúmeras indicações clínicas. Além das infecções por HBV e HCV (ver "Fármacos contra hepatite)", a injeção intralesional de interferona-α-2b ou α-n3 pode ser usada no tratamento do condiloma acuminado (ver Capítulo 61).

RIBAVIRINA

Além de ser administrada por via oral para tratamento de infecção por HCV, em associação a interferona-α (ver "Fármacos contra a hepatite"), a ribavirina como aerossol é administrada por meio de nebulizador (20 mg/mL durante 12 a 18 horas por dia) a crianças e lactentes com bronquiolite ou pneumonia graves causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV), a fim de reduzir a gravidade e a duração da doença. A ribavirina como aerossol também tem sido usada no tratamento da infecção pelos vírus influenza A e B, porém não teve aceitação geral. A absorção sistêmica é baixa (inferior a 1%). Em geral, a ribavirina em aerossol é bem tolerada, mas pode provocar irritação conjuntival ou brônquica. Os profissionais de saúde devem ser protegidos contra a exposição extensa à inalação. O fármaco como aerossol pode precipitar nas lentes de contato.

A ribavirina por via intravenosa diminui a taxa de mortalidade em pacientes com febre de Lassa e outras febres hemorrágicas virais, quando administrada precocemente. O fármaco em altas concentrações inibe o vírus do Nilo Ocidental *in vitro*, porém não se dispõe de dados clínicos. Foi relatado um benefício clínico em casos de pneumonite grave do sarampo e certas encefalites, e a infusão contínua de ribavirina diminuiu a disseminação do vírus em vários pacientes com infecções graves das vias respiratórias inferiores pelos vírus *influenza* ou *parainfluenza*. No estado de equilíbrio dinâmico, os níveis no líquido cerebrospinal correspondem acerca de 70% dos níveis plasmáticos.

PALIVIZUMABE

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra um epítopo no sítio antigênico A da proteína de superfície F do RSV. Foi aprovado para a prevenção da infecção por RSV em lactentes e crianças de alto risco, como prematuros e aqueles com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita. Um estudo clínico controlado por placebo, que utilizou injeções intramusculares (15 mg/kg) uma vez por mês durante 5 meses, no início da estação do RSV, demonstrou uma redução de 55% no risco de hospitalização devido ao RSV em pacientes tratados, bem como uma redução na necessidade de oxigênio suplementar, escore de gravidade da doença e necessidade de terapia intensiva. Embora cepas resistentes tenham sido isoladas no laboratório, ainda não foi identificado nenhum isolado clínico resistente. Os efeitos colaterais potenciais consistem em infecção do trato respiratório alto, febre, rinite, exantema, diarreia, vômitos, tosse, otite média e elevação dos níveis séricos de aminotransferase.

Vários outros agentes estão em fase de investigação para o tratamento ou a profilaxia de pacientes com infecção pelo RSV, incluindo o ALN-RSV01 agente terapêutico de interferência no RNA (RNAi), o anticorpo monoclonal humanizado motavizumabe e o benzodiazepínico RSV604.

IMIQUIMODE

O imiquimode é um modificador da resposta imune que demonstrou eficácia no tratamento tópico das verrugas genitais externas e perianais (i.e., condiloma acuminado; ver Capítulo 61). O creme a 5% é aplicado três vezes por semana e removido 6 a 10 horas após cada aplicação. As recidivas parecem menos comuns do que após o uso de terapia ablativa. O imiquimode também é eficaz contra o molusco contagioso, porém não foi aprovado nos EUA para essa indicação. As reações cutâneas locais constituem os efeitos colaterais mais comuns, porém tendem a regredir semanas após a terapia. Todavia, as alterações cutâneas pigmentares podem persistir. Em certas ocasiões, foram relatados efeitos colaterais sistêmicos, como fadiga e síndrome semelhante à *influenza*.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Abacavir
Oral: comprimidos de 300 mg; solução de 20 mg/mL
Oral: 600 mg mais 300 mg de lamivudina
Oral: comprimidos de 300 mg em associação com 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina

Aciclovir
Oral: cápsulas de 200 mg; comprimidos de 400, 800 mg; suspensão de 200 mg/5 mL
Parenteral: 50 mg/mL; pó para reconstituição para injeção (500, 1.000 mg/frasco)
Tópico: pomada a 5%

Adefovir
Oral: comprimidos de 10 mg

Alfapeginterferona-2a (interferona-α-2a peguilada)
Parenteral: 180 mcg/mL

Alfapeginterferona-2b (interferona-α-2b peguilada)
Parenteral: pó para reconstituição para injeção de 100, 160, 240, 300 mcg/mL

Amantadina
Oral: cápsulas, comprimidos de 100 mg; xarope de 50 mg/5 mL

Atazanavir
Oral: cápsulas de 100, 150, 200 mg

Boceprivir
Oral: comprimidos de 375 mg

Cidofovir
Parenteral: 375 mg/frasco (75 mg/mL) para injeção IV

Darunavir
Oral: comprimidos de 300 mg (devem ser tomados com ritonavir)

Delavirdina
Oral: comprimidos de 100, 200 mg

Didanosina
Oral: comprimidos de 25, 50, 100, 150, 200 mg; 100, 167, 250 mg na forma de pó para solução oral; 2, 4 g na forma de pó para solução pediátrica
Oral: cápsulas de liberação tardia de 125, 200, 250, 400 mg

Docosanol
Tópico: creme a 10%

Efavirenzo
Oral: cápsulas de 50, 100, 200 mg; comprimidos de 600 mg

Entricitabina
Oral: comprimidos de 200 mg
Oral: 200 mg mais comprimidos de tenofovir de 300 mg.
Oral: 200 mg mais 300 mg de tenofovir mais 600 mg de efavirenzo

Enfuvirtida
Parenteral: 90 mg/mL para injeção

Entecavir
Oral: comprimidos de 0,5; 1 mg; solução oral de 0,05 mg/mL

Estavudina
Oral: cápsulas de 15, 20, 30, 40 mg; pó para solução oral de 1 mg/mL
Oral de liberação prolongada: cápsulas de 37,5, 50, 75, 100 mg

Etravirina
Oral: comprimidos de 100 mg

Fanciclovir
Oral: comprimidos de 125, 250, 500 mg

Fosamprenavir
Oral: comprimidos de 700 mg.

Foscarnete
Parenteral: 24 mg/mL para injeção IV

Ganciclovir
Oral: cápsulas de 250, 500 mg
Parenteral: 500 mg/frasco para injeção IV
Implante intraocular: 4,5 mg de ganciclovir/implante

Imiquimode
Tópico: creme a 5%

Indinavir
Oral: cápsulas de 100, 200, 333, 400 m

Interferona-α-2a
Parenteral: frascos de 3, 6, 9, 36 milhões de UI

Interferona-α-2b
Parenteral: frascos de 3, 5, 10, 18, 25 e 50 milhões de UI

Interferona-α-2b
Parenteral: frascos de 3 milhões de UI (fornecida com ribavirina oral, cápsulas de 200 mg)

Interferona-α-n3
Parenteral: 5 milhões de UI/frasco

Interferona 1 alfacona
Parenteral: frascos de 9 e 15 mcg

Lamivudina
Oral: comprimidos de 150, 300 mg; solução oral de 10 mg/mL
Oral: comprimidos de 100 mg; solução de 5 mg/mL
Oral: comprimidos de 150 mg em associação com 300 mg de zidovudina
Oral: comprimidos de 150 mg em associação a 300 mg de abacavir e 300 mg de zidovudina

Lopinavir/ritonavir
Oral: cápsulas de 133,3 mg/33,3 mg; solução de 80 mg/20 mg por mL

Maraviroque
Oral: comprimidos de 150, 300 mg

Nelfinavir
Oral: comprimidos de 250, 625 mg; 50 mg/g de pó

Nevirapina
Oral: comprimidos de 200 mg; suspensão de 50 mg/5 mL

Oseltamivir
Oral: cápsulas de 75 mg; pó para reconstituição de suspensão (12 mg/mL)

Palivizumabe
Parenteral: 50, 100 mg/frasco

Penciclovir
Tópico: creme a 1%

Raltegravir
Oral: comprimidos de 400 mg

Ribavirina
Aerossol: pó para reconstituição para aerossol; frasco de 6 g/100 mL
Oral: cápsulas, comprimidos de 200 mg; solução oral de 40 mg/mL
Oral: 200 mg em associação a 3 milhões de unidades de interferona-α-2b (Intron-A)

Rilpivirina
Oral: comprimidos de 25 mg
Oral: comprimidos de 200 mg de entricitabina, 25 mg de rilpivirina, 300 mg de tenofovir

Rimantadina
Oral: comprimidos de 100 mg; xarope de 50 mg/5 mL

Ritonavir
Oral: cápsulas de 100 mg; solução oral de 80 mg/mL

Saquinavir
Oral: cápsulas de gel duro de 200 mg, comprimidos de 500 mg

Telaprivir
Oral: cápsulas de 200 mg

Telbivudina
Oral: comprimidos de 600 mg

Tenofovir
Oral: comprimidos de 300 m

Tipranavir
Oral: cápsulas de 250 mg

Trifluridina
Tópico: solução oftálmica a 1%

Valaciclovir
Oral: comprimidos de 500, 1.000 mg

Valganciclovir
Oral: cápsulas de 450 mg

Zalcitabina (didesoxicitidina, ddC)
Oral: comprimidos de 0,375; 0,75 mg

Zanamivir
Inalatório: 5 mg/blister

Zidovudina
Oral: cápsulas de 100 mg; comprimidos de 300 mg, xarope de 50 mg/5 mL
Oral: comprimidos de 300 mg em associação a 150 mg de lamivudina
Oral: comprimidos de 300 mg em associação a 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina
Parenteral: 10 mg/mL

REFERÊNCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 2006;55(RR-11):16.

Drugs for non-HIV viral infections. Med Lett Drugs Ther 2010;98:71.

Ghany MG et al.: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology 2009;49:1335.

Hirsch MS: Antiviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an international AIDS society-USA panel. Clin Infect Dis 2008;47:266.

Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009; 50:1.

Moss RB et al.: Targeting pandemic influenza: A primer on influenza antivirals and drug resistance. J Anitimicrob Chemother 2010;5:1086.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission: *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.* May 24, 2010;1. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf.

Thompson MA et al.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society USA panel. JAMA 2010;304:321.

WEBSITES RELEVANTES

http://www.aidsinfo.nih.gov

http://www.hiv-druginteractions.org

http://www.hivinsite.com

http://www.iasusa.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A terapia antiviral de combinação contra o HIV e contra o vírus da hepatite B (HBV) está indicada para essa paciente, tendo em vista a elevada carga viral e baixa contagem de células CD4. Entretanto, o uso de metadona e, possivelmente, o consumo excessivo de álcool exigem cautela. O tenofovir e a entricitabina (dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa) seriam uma escolha potencialmente excelente como componentes de um esquema inicial, visto que ambos os fármacos são ativos contra o HIV-1 e contra o HBV, não interagem com a metadona e estão disponíveis em associação de dose fixa para administração uma vez ao dia. O efavirenzo, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, poderia ser acrescentado, mantendo-se ainda um esquema de administração uma vez ao dia. Antes de iniciar esse esquema, é necessário verificar a função renal da paciente, e deve-se considerar a realização de densitometria óssea. A gravidez deve ser excluída, e a paciente deve ser aconselhada no sentido de não tomar efavirenzo em caso de gravidez. O potencial de redução dos níveis de metadona com o efavirenzo exige monitoração rigorosa e, possivelmente, aumento da dose de metadona.

Agentes antimicrobianos diversos; desinfetantes, antissépticos e esterilizantes

CAPÍTULO 50

Daniel H. Deck, Pharm.D., e Lisa G. Winston, M.D.*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 66 anos de idade é admitido na unidade de terapia intensiva de um hospital para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. Ele recebe ceftriaxona e azitromicina na admissão, melhora rapidamente e é transferido para a enfermaria. No sétimo dia de sua hospitalização, o paciente desenvolve diarreia copiosa, com oito evacuações naquele dia; sob outros aspectos, encontra-se clinicamente estável. Suspeita-se de colite associada ao *Clostridium difficile* e um exame da toxina é enviado para confirmar o diagnóstico. Qual tratamento é aceitável, tendo em vista a diarreia? O paciente é transferido para um quarto particular no dia seguinte. A equipe da limpeza pergunta se o antigo quarto deve ser limpo com álcool ou alvejante. Qual produto deve ser escolhido? Por quê?

■ METRONIDAZOL, MUPIROCINA, POLIMIXINAS E ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

METRONIDAZOL

O metronidazol é um fármaco antiprotozoário nitroimidazólico (ver Capítulo 52) que também apresenta potente atividade antibacteriana contra anaeróbios, inclusive *Bacteroides* e espécies de *Clostridium*. O metronidazol é seletivamente absorvido por bactérias anaeróbias e por protozoários sensíveis. Quando captado pelos anaeróbios, é reduzido por meios não enzimáticos ao reagir com a ferredoxina reduzida. Essa redução resulta em produtos tóxicos para as células anaeróbias, o que possibilita o acúmulo seletivo nos anaeróbios. Os metabólitos do metronidazol são incorporados ao DNA bacteriano, formando moléculas instáveis. Essa ação somente acontece quando o metronidazol é parcialmente reduzido; como tal redução em geral acontece apenas em células anaeróbias, tem efeito relativamente pequeno sobre as células humanas ou bactérias aeróbias.

O metronidazol é bem absorvido depois da administração oral, distribui-se amplamente nos tecidos e atinge níveis séricos de 4 a 6 mcg/mL depois de uma dose oral de 250 mg. Também pode ser administrado por via intravenosa ou por supositório retal. O fármaco penetra bem no líquido cerebrospinal e no cérebro, atingindo níveis semelhantes àqueles no soro. O metronidazol é metabolizado no fígado e pode acumular-se em quadros de insuficiência hepática.

O metronidazol está indicado para o tratamento de infecções intra-abdominais anaeróbias ou mistas (em combinação com outros agentes com atividade contra organismos aeróbios), vaginite (infecção por *Trichomonas*, vaginose bacteriana), colite por *Clostridium difficile* e abscesso cerebral. A dosagem típica é de 500 mg 3 vezes/dia por via oral ou intravenosa (30 mg/kg/dia). A vaginite pode responder a uma dose única de 2 g. Um gel vaginal está disponível para uso tópico.

Os efeitos colaterais incluem náuseas, diarreia, estomatite e neuropatia periférica decorrentes do uso prolongado. O metronidazol possui efeito semelhante ao do dissulfiram, e os pacientes devem ser instruídos a evitar álcool. Embora teratogênico em alguns animais, o metronidazol não foi associado a esse efeito em seres humanos. As outras propriedades do metronidazol são discutidas no Capítulo 52.

Um agente estruturalmente semelhante, o **tinidazol**, é um fármaco de dose única diária aprovado para o tratamento da infecção por *Trichomonas*, giardíase e amebíase. Também é ativo contra bactérias anaeróbias, mas não está aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções anaeróbias.

*Os autores agradecem a Henry F. Chambers, M.D, autor deste capítulo nas edições anteriores, por suas contribuições.

MUPIROCINA

A mupirocina (ácido pseudomônico) é uma substância natural produzida por *Pseudomonas fluorescens*. É rapidamente inativada depois da absorção e tem níveis sistêmicos indetectáveis. Está disponível como pomada para aplicação tópica.

A mupirocina é ativa contra cocos Gram-positivos, inclusive cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à meticilina. A mupirocina inibe a isoleucil RNAt-sintetase estafilocócica. A resistência de baixo nível, definida como concentração inibitória mínima (MIC) de até 100 mcg/mL se deve à mutação puntiforme no gene da enzima-alvo. A resistência de baixo nível foi percebida depois do uso prolongado. No entanto, as concentrações locais alcançadas com as aplicações tópicas estão bem acima dessa MIC, e tal nível de resistência não leva ao fracasso clínico. A resistência de alto nível, com MICs que superam 1.000 mcg/mL, deve-se à presença de um segundo gene da isoleucil RNAt-sintetase, o qual é codificado por plasmídio. A resistência de alto nível resulta em perda completa da atividade. As cepas com resistência de alto nível provocaram surtos hospitalares de infecção e colonização estafilocócica. Embora taxas mais elevadas de resistência sejam encontradas com o uso intensivo da mupirocina, mais de 95% dos isolados estafilocócicos ainda são sensíveis.

A mupirocina está indicada no tratamento tópico de infecções cutâneas menores, como o impetigo (ver Capítulo 61). A aplicação tópica sobre grandes áreas infectadas, como as úlceras de decúbito ou feridas cirúrgicas abertas, é um importante fator para o surgimento de cepas resistentes à mupirocina, não sendo então recomendada. A mupirocina elimina efetivamente o estado de portador nasal de *S. aureus* em pacientes ou profissionais de saúde, porém os resultados são mistos com relação à capacidade de evitar a subsequente infecção estafilocócica.

POLIMIXINAS

As polimixinas constituem um grupo de peptídeos básicos ativos contra bactérias Gram-negativas, o qual inclui a **polimixina B** e a **polimixina E (colistina)**. As polimixinas são detergentes catiônicos. Fixam-se às membranas celulares bacterianas, rompendo-as. Também se ligam e inativam a endotoxina. Os organismos Gram-positivos, *Proteus* sp. e *Neisseria* sp. são resistentes.

Devido às toxicidades significativas decorrentes de sua administração sistêmica, as polimixinas estão restritas, em grande parte, ao uso tópico. As pomadas que contêm polimixina B, 0,5 mg/g, nas misturas com bacitracina ou neomicina (ou ambas) são aplicadas em lesões cutâneas superficiais infectadas. O aparecimento de cepas de *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes a todos os outros agentes renovou o interesse pelas polimixinas como agentes parenterais para a terapia de salvamento de infecções provocadas por tais organismos.

FIDAXOMICINA

A **fidaxomicina** é um antibiótico macrocíclico de espectro reduzido ativo contra anaeróbios e aeróbios Gram-positivos, mas carece de atividade contra bactérias Gram-negativas. A fidaxomicina inibe a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade sigma da RNA-polimerase. Quando administrada por via oral, a absorção sistêmica é desprezível, porém as concentrações fecais são elevadas. A fidaxomicina foi aprovada pela FDA para o tratamento da colite por *C. difficile* em adultos. Os dados preliminares demonstraram que é tão efetiva quanto a vancomicina oral e pode ser associada a taxas menores de recidiva da doença. A FDA conferiu a designação de medicamento-órfão para todas as formulações da fidaxomicina no tratamento da infecção por *C. difficile* em pacientes pediátricos com 16 anos de idade ou menos. A fidaxomicina é administrada como 200 mg por via oral 2 vezes/dia.

ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

Os antissépticos urinários são agentes orais que exercem atividade antibacteriana na urina, mas que possuem pouco ou nenhum efeito antibacteriano sistêmico. Sua utilidade se limita às infecções do trato urinário inferior. A supressão prolongada da bacteriúria com antissépticos urinários é desejável nas infecções crônicas ou recorrentes do trato urinário, nas quais a erradicação da infecção por terapia sistêmica de curto prazo não foi possível.

Nitrofurantoína

Em doses terapêuticas, a **nitrofurantoína** combate muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; no entanto, a *P. aeruginosa* e muitas cepas de *Proteus* possuem resistência inerente. A nitrofurantoína possui um mecanismo de ação complexo, não compreendido em sua totalidade. A atividade antibacteriana parece correlacionar-se com a rápida conversão intracelular da nitrofurantoína em intermediários altamente reativos pelas redutases bacterianas. Esses intermediários reagem de maneira inespecífica com muitas proteínas ribossomais e rompem a síntese de proteínas, RNA, DNA e processos metabólicos. Não se sabe qual das múltiplas ações da nitrofurantoína é a principal responsável por sua atividade bactericida.

Não há resistência cruzada entre a nitrofurantoína e outros agentes antimicrobianos, e a resistência aparece lentamente. À medida que a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima e às fluoroquinolonas se torna mais comum na *Escherichia coli*, a nitrofurantoína se torna um importante agente oral alternativo no tratamento da infecção não complicada do trato urinário.

A nitrofurantoína é bem absorvida depois da ingestão. É metabolizada e excretada de forma tão rápida que não se alcança nenhuma ação antibacteriana sistêmica. O fármaco é excretado na urina por meio de filtração glomerular e de secreção tubular. Com doses diárias médias, concentrações de 200 mcg/mL são atingidas na urina. Na insuficiência renal, os níveis urinários são insuficientes para a ação antibacteriana, mas os níveis sanguíneos elevados podem provocar toxicidade. A nitrofurantoína está contraindicada nos pacientes com insuficiência renal significativa (depuração da creatinina < 60 mL/min).

A dosagem para a infecção do trato urinário em adultos é de 100 mg por via oral, administrados quatro vezes ao dia. O fármaco não deve ser utilizado no tratamento de infecção do trato urinário superior. A nitrofurantoína oral pode ser utilizada durante meses com vistas à supressão da infecção crônica do trato urinário. É desejável manter o pH urinário abaixo

de 5,5, o que aumenta bastante a atividade do medicamento. Uma dose única diária de nitrofurantoína, 100 mg, pode evitar as infecções recorrentes do trato urinário em algumas mulheres.

Anorexia, náuseas e vômitos são os principais efeitos colaterais da nitrofurantoína. As neuropatias e a anemia hemolítica acontecem nos pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A nitrofurantoína antagoniza a ação do ácido nalidíxico. Exantemas, infiltração e fibrose pulmonar e outras reações de hipersensibilidade foram reportadas.

Mandelato e hipurato de metenamina

O mandelato de metenamina é o sal do ácido mandélico e metenamina, possuindo propriedades desses dois antissépticos urinários. O hipurato de metenamina é o sal do ácido hipúrico e metenamina. Abaixo do pH de 5,5, a metenamina libera formaldeído, o qual é antibacteriano (ver "Aldeídos", adiante). O ácido mandélico e o ácido hipúrico, administrados por via oral, são excretados inalterados na urina, na qual estas substâncias combatem algumas bactérias Gram-negativas quando o pH é inferior a 5,5.

O mandelato de metenamina, 1 g 4 vezes/dia, ou o hipurato de metenamina, 1 g 2 vezes/dia por via oral (crianças, 50 mg/kg/dia ou 30 mg/kg/dia, respectivamente), é utilizado apenas como antisséptico urinário para suprimir, e não tratar, a infecção do trato urinário. Os agentes acidificantes (p. ex., ácido ascórbico, 4 a 12 g/dia) podem ser fornecidos para diminuir o pH urinário abaixo de 5,5. As sulfonamidas não devem ser administradas ao mesmo tempo porque podem formar um composto insolúvel com o formaldeído liberado pela metenamina. As pessoas que recebem mandelato de metenamina podem exibir testes falsamente elevados quanto aos metabólitos da catecolamina.

■ DESINFETANTES, ANTISSÉPTICOS E ESTERILIZANTES

Os desinfetantes são agentes químicos fortes que inibem ou matam microrganismos (Tabela 50-1). Os antissépticos são agentes desinfetantes com toxicidade suficientemente baixa para as células hospedeiras, de tal modo que podem ser usados diretamente sobre a pele, sobre mucosas ou sobre feridas. Os esterilizantes matam células vegetativas e esporos quando aplicados a materiais por intervalos de tempo e temperatura apropriados. Alguns dos termos empregados nesse contexto são definidos na Tabela 50-2.

A desinfecção impede a infecção ao reduzir a quantidade de organismos potencialmente infecciosos ao matá-los, removê-los ou diluí-los. A desinfecção pode ser feita por meio da aplicação de agentes químicos ou do uso de agentes físicos, como radiação ionizante, calor seco ou úmido, ou vapor superaquecido (autoclave, 120°C) para matar microrganismos. Com frequência, utiliza-se uma combinação de agentes, por exemplo, água e calor moderado durante um tempo (pasteurização), óxido de etileno e calor úmido (um esterilizante), ou adição de desinfetante a um detergente. A prevenção da infecção também pode ser alcançada com a lavagem, a qual dilui o organismo potencialmente infeccioso, ou com o estabelecimento de uma barreira, por exemplo, luvas, preservativo ou respirador, o que impede que o patógeno tenha acesso à entrada no hospedeiro.

A **higiene das mãos** é o meio mais importante de se evitar a transmissão de agentes infecciosos de uma pessoa para outra ou de regiões com alta carga microbiana, como boca, nariz ou intestino, para sítios potenciais de infecção. Sabão e água morna removem bactérias de maneira eficiente e efetiva. Desinfetantes cutâneos, detergentes e água geralmente são empregados

TABELA 50-1 Atividades dos desinfetantes

	Bactérias			Vírus			Outros		
	Gram-positivos	*Gram-negativos*	*Ácido resistentes*	*Esporos*	*Lipofílicos*	*Hidrofílicos*	*Fungos*	*Cistos amebianos*	*Prions*
Alcoóis (isopropanol, etanol)	AS	AS	S	R	S	V	...	...	R
Aldeídos (glutaraldeído, formaldeído)	AS	AS	MS	S (lento)	S	MS	S	...	R
Fenóis, compostos de amônio quaternário	AS	AS	MS	R	S	R	S	...	R
Gluconato de clorexidina	AS	MS	R	R	V	R	...	...	R
Hexaclorofeno	S (lento)	R	R	R	R	R	R	R	R
Hipoclorito de sódio, dióxido de clorina	AS	MS	S (pH 7,6)	S	S (em altas concentrações)	MS	S	MS (em altas concentrações)	
Iodopovidona	AS	AS	S	S (em altas concentrações)	S	R	S	S	R

AS, altamente sensível; S, sensível; MS, moderadamente sensível; R, resistente; V, variável; ..., sem dados.

TABELA 50-2 Termos comumente usados relacionados com a morte química e física de microrganismos

Antissepsia	Aplicação de um agente em um tecido vivo com a finalidade de evitar a infecção
Descontaminação	Destruição ou redução acentuada do número ou da atividade dos microrganismos
Desinfecção	Tratamento químico ou físico que destrói a maioria dos micróbios ou vírus vegetativos, mas não os esporos, em ou sobre superfícies inanimadas
Higienização	Redução da carga microbiana sobre uma superfície inanimada até um nível considerado aceitável para fins de saúde pública
Esterilização	Processo destinado a matar ou remover todos os tipos de microrganismos, inclusive esporos, geralmente incluindo vírus, com uma probabilidade de sobrevida baixa
Pasteurização	Processo que mata os microrganismos não esporulantes por meio de água quente ou vapor a 65 a 100ºC

no período pré-operatório para escovação cirúrgica das mãos do cirurgião e para incisão cirúrgica do paciente.

A avaliação da eficácia de antissépticos, desinfetantes e esterilizantes, embora aparentemente simples em princípio, é muito complexa. Os fatores em qualquer avaliação incluem a resistência intrínseca do microrganismo, a quantidade de microrganismos existente, as populações mistas de organismos, a quantidade de material orgânico presente (p. ex., sangue, fezes, urina), a concentração e a estabilidade do desinfetante e do esterilizante, o tempo e a temperatura de exposição, o pH, a hidratação e a ligação do agente à superfície. Ensaios de atividade padronizados e definidos estão delineados para cada uso. A toxicidade para os seres humanos também deve ser avaliada. Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (EPA) regula os desinfetantes e esterilizantes, e a FDA, os antissépticos.

Os usuários de antissépticos, desinfetantes e esterilizantes precisam considerar suas toxicidades a curto e longo prazos porque podem ter atividade biocida geral e se acumular no ambiente ou no corpo do paciente ou cuidador que utiliza o agente. Os desinfetantes e os antissépticos também podem se tornar contaminados por microrganismos resistentes — como esporos, *P. aeruginosa* ou *Serratia marcescens* — e, na realidade, transmitem a infecção. Muitos antissépticos tópicos interferem na cura de feridas em algum grau. A limpeza simples de feridas com água e sabão é menos lesiva do que a aplicação de antissépticos. Os antibióticos tópicos com um espectro estreito de ação e baixa toxicidade (p. ex., bacitracina e mupirocina) podem ser usados para o controle temporário do crescimento bacteriano e, em geral, são preferidos aos antissépticos. Os agentes portadores de metenamina liberam formaldeído em uma concentração antibacteriana baixa em pH ácido e podem se constituir em um antisséptico urinário efetivo para o controle a longo prazo das infecções do trato urinário.

Algumas das classes químicas dos antissépticos, desinfetantes e esterilizantes são brevemente descritas adiante. O leitor pode consultar as referências gerais, para a descrição dos métodos de desinfecção física e esterilização.

ALCOÓIS

Os dois alcoóis mais empregados para antissepsia e desinfecção são o **etanol** e o **álcool isopropílico (isopropanol)**. São rapidamente ativos, matando bactérias vegetativas, *Mycobacterium tuberculosis* e muitos fungos, e inativando vírus lipofílicos. A concentração bactericida ótima é de 60 a 90% por volume em água. Os alcoóis provavelmente atuam por meio da desnaturação das proteínas. Não são utilizados como esterilizantes porque não são esporocidas, não penetram em material orgânico com proteína, podem não ser ativos contra vírus hidrofílicos e carecem de ação residual, pois evaporam por completo. Os alcoóis são úteis nas situações em que pias com água corrente não estão disponíveis para a lavagem com água e sabão. Seu efeito secante sobre a pele pode ser parcialmente aliviado por meio da adição de emolientes à formulação. O uso de escovas de mão a base de álcool mostrou reduzir a transmissão de patógenos bacterianos associados aos cuidados de saúde e é recomendado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como o método preferido de descontaminação da mão. As escovas de mão à base de álcool são ineficazes contra esporos do *C. difficile*, e a lavagem assídua das mãos com água e sabão ainda é necessária para a descontaminação depois de se cuidar de um paciente com infecção por este organismo.

Os alcoóis são inflamáveis, por isso devem ser armazenados em áreas frias e bem ventiladas. Deve-se permitir que evaporem antes de cauterização, eletrocirurgia ou cirurgia a *laser*. Os alcoóis podem ser lesivos quando aplicados diretamente no tecido corneal. Por conseguinte, instrumentos como tonômetros desinfetados em álcool devem ser enxaguados com água estéril ou se deve permitir que o álcool evapore antes de sua utilização.

CLOREXIDINA

A clorexidina é uma biguanida catiônica com solubilidade em água muito baixa. O digluconato de clorexidina solúvel em água é empregado nas formulações à base de água como um antisséptico. A clorexidina é ativa contra bactérias vegetativas e micobactérias e apresenta atividade moderada contra fungos e vírus. Adsorve com força às membranas bacterianas, causando o extravasamento de pequenas moléculas e a precipitação de proteínas citoplasmáticas. É ativa em pH de 5,5 a 7,0. O gluconato de clorexidina tem ação mais lenta do que os alcoóis, mas, por causa de sua persistência, possui atividade residual quando usado de forma repetida, produzindo ação bactericida equivalente à dos alcoóis. A clorexidina é mais efetiva contra cocos Gram-positivos e menos ativa contra bastonetes Gram-positivos e Gram-negativos. A germinação do esporo é inibida pela clorexidina. O digluconato de clorexidina é resistente à inibição pelo sangue e materiais orgânicos. Contudo, os agentes aniônicos e não iônicos em hidratantes, sabões neutros e surfactantes podem neutralizar sua ação. As formulações de digluconato de clorexidina com concentração de 4% apresentam atividade antibacteriana um pouco maior do que as formulações a 2% mais modernas. A combinação de gluconato de clorexidina com álcool a 70%, disponível em alguns países, inclusive nos Estados Unidos, constitui o agente preferido para a antissepsia cutânea em muitos procedimentos cirúrgicos e percutâneos. A vantagem dessa combinação em relação à iodopovidona advém de sua ação mais rápida depois da aplicação, da manutenção da

atividade depois da exposição a líquidos orgânicos, e da persistência da atividade sobre a pele. A clorexidina possui uma capacidade irritativa ou sensibilizadora da pele muito baixa. A toxicidade oral é baixa porque a clorexidina é muito mal absorvida a partir do trato alimentar. A clorexidina não deve ser empregada durante a cirurgia no ouvido médio porque provoca surdez sensorioneural. Toxicidade neural similar pode ser encontrada durante a neurocirurgia.

HALOGÊNIOS

Iodo

O iodo em solução de 1:20.000 é bactericida em 1 minuto e mata esporos em 15 minutos. A tintura de iodo USP contém 2% de iodo e 2,4% de iodeto de sódio em álcool. É o antisséptico mais ativo para a pele intacta. Não se costuma utilizá-lo por causa das graves reações de hipersensibilidade que podem acontecer e da coloração que confere a roupas e curativos.

Iodóforos

Os iodóforos são complexos de iodo com um agente de superfície ativo, como **polivinilpirrolidina (PVP; iodopovidona)**. Os iodóforos retêm a atividade do iodo. Matam bactérias vegetativas, micobactérias, fungos e vírus portadores de lipídeos. Podem ser esporicidas após a exposição prolongada. Os iodóforos são empregados como antissépticos ou desinfetantes, contendo mais iodo no caso da última função. A quantidade de iodo livre é baixa, porém é liberada à medida que a solução se dilui. Uma solução iodófora deve ser diluída de acordo com as orientações do fabricante para que se obtenha a atividade plena.

Os iodóforos são menos irritativos e têm menor probabilidade de produzir hipersensibilidade cutânea do que a tintura de iodo. Precisam de tempo de secagem sobre a pele antes que se tornem ativos, o que pode se constituir em uma desvantagem. Embora tenham espectro de atividade mais largo do que a clorexidina, inclusive ação esporicida, os iodóforos carecem de atividade persistente sobre a pele.

Cloro

O cloro é um agente oxidante forte e desinfetante universal, mais utilizado como solução de **hipoclorito de sódio** a 5,25%, formulação típica para **água sanitária**. Como as formulações podem variar, a concentração exata deve ser verificada no rótulo. A diluição de 1:10 de água sanitária proporciona 5.000 ppm de cloro disponível. O CDC recomenda essa concentração para a desinfecção de sangue extravazado. Menos de 5 ppm matam as bactérias vegetativas, enquanto até 5.000 ppm são necessários para a eliminação de esporos. Uma concentração de 1.000 a 10.000 ppm é tuberculocida. A concentração de 100 ppm mata células vegetativas de fungos em 1 hora, mas os esporos de fungos requerem 500 ppm. Os vírus são inativados por 200 a 500 ppm. As diluições de hipoclorito de sódio a 5,25% feitas em um pH de 7,5 a 8,0 em água corrente mantêm suas atividades durante meses, quando mantidas em recipientes opacos e fechados. A abertura e o fechamento frequentes do recipiente reduzem bastante sua atividade.

Como o cloro é inativado pelo sangue, soro, fezes e materiais que contêm proteína, as superfícies devem ser limpas antes que se aplique o desinfetante à base de cloro. O ácido hipocloroso não dissociado (HOCl) é o agente biocida ativo. Quando se aumenta o pH, forma-se o íon hipoclorito menos ativo, OCl^-. Quando soluções de hipoclorito entram em contato com o formaldeído, forma-se o carcinógeno diclorometila. A rápida evolução do gás irritante clorina ocorre quando soluções de hipoclorito são misturadas ao ácido e à urina. As soluções são corrosivas para alumínio, prata e aço inoxidável.

Os compostos alternativos da liberação de clorina incluem o **dióxido de cloro** e a **cloramina T**. Estes agentes retêm o cloro por mais tempo e possuem ação bactericida prolongada.

Fenólicos

O próprio fenol (talvez o mais antigo dos antissépticos cirúrgicos) deixou de ser empregado, mesmo como desinfetante, por causa de seu efeito corrosivo sobre os tecidos, de sua toxicidade quando absorvido e de seu efeito carcinogênico. As reações adversas são diminuídas quando se formam derivados, nos quais um grupamento funcional substitui um átomo de hidrogênio no anel aromático. Os agentes fenólicos mais utilizados são ***o*-fenilfenol**, ***o*-benzil-*p*-clorofenol** e ***p*-aminofenol terciário**. Com frequência, são usadas misturas de derivados fenólicos. Algumas derivam de destilados da hulha, como cresóis e xilenóis. A absorção e a irritação cutâneas ainda acontecem com esses derivados, sendo necessário cuidado em sua utilização. Detergentes com frequência são adicionados às formulações para limpeza e remoção de material orgânico que possa diminuir a atividade de um composto fenólico.

Os compostos fenólicos rompem as membranas e paredes celulares, precipitam proteínas e inativam enzimas. São bactericidas (inclusive contra micobactérias) e fungicidas, capazes de inativar os vírus lipofílicos. Não são esporocidas. As recomendações do fabricantes para diluição e tempo de exposição devem ser seguidas.

Os desinfetantes fenólicos são usados para a descontaminação pesada de superfícies em hospitais e laboratórios, como assoalhos, leitos e bancadas. Não são recomendados para uso em berçários, sobretudo em berços, porque sua utilização foi associada à hiperbilirrubinemia. O emprego do **hexaclorofeno** como desinfetante cutâneo provocou edema cerebral e convulsões em lactentes prematuros e, ocasionalmente, em adultos.

COMPOSTOS DE AMÔNIO QUATERNÁRIO

Os compostos de amônio quaternário ("quats") são detergentes catiônicos ativos em superfície. O cátion ativo possui pelo menos uma cadeia de hidrocarbonetos longa que repele a água, ocasionando a concentração de moléculas de modo a constituírem uma camada orientada sobre a superfície das soluções e partículas coloidais ou suspensas. A porção de nitrogênio carregada do cátion possui alta afinidade com água e impede a separação da solução. A ação bactericida dos compostos quaternários foi atribuída à inativação das enzimas produtoras de energia, à desnaturação de proteínas e à ruptura da membrana celular. Tais agentes são fungistáticos e esporostáticos e também inibem as algas. São muito eficazes contra bactérias Gram-positivas e têm moderada eficácia contra bactérias Gram-negativas. Os vírus lipofílicos são inativados. Não são tuberculocidas ou esporicidas, e não inativam vírus hidrofílicos. Os compostos de amônio quaternário se ligam à superfície da proteína coloidal no sangue, no soro e no leite e às fibras em

algodão, esfregões, tecidos e toalhas de papel usados para sua aplicação, o que pode provocar a inativação do agente quando retirado da solução. São inativados por detergentes aniônicos (sabões), por muitos detergentes não iônicos e por íons de cálcio, magnésio, ferro e alumínio.

Os compostos quaternários são utilizados para a higienização de superfícies não críticas (assoalhos, bancadas, etc.). Devido à baixa toxicidade, passaram a ser empregados como higienizantes em instalações de produtos alimentares. O CDC recomenda que os compostos de amônio quaternário, como o **cloreto de benzalcônio**, *não* sejam utilizados como antissépticos porque ocorreram vários surtos de infecções provocadas pelo crescimento de *Pseudomonas* e outras bactérias Gram-negativas em soluções antissépticas de amônio quaternário.

ALDEÍDOS

O **formaldeído** e o **glutaraldeído** são usados para a desinfecção ou esterilização de instrumentos, como endoscópios fibrópticos, equipamentos de terapia respiratória, hemodialisadores e instrumentais dentários que não conseguem suportar a exposição às temperaturas altas da esterilização por vapor. Não corroem metal, plástico ou borracha. Tais agentes apresentam um amplo espectro de atividade contra microrganismos e vírus. Agem por alquilação de grupamentos químicos em proteínas e ácidos nucleicos. As falhas de desinfecção ou de esterilização podem acontecer em consequência da diluição abaixo da concentração efetiva conhecida, pela presença de material orgânico e pela falha do líquido em penetrar em pequenos canais nos instrumentos. Estão disponíveis banhos de circulação automática que aumentam a penetração da solução de aldeído no instrumento enquanto diminuem a exposição do operador aos fumos irritantes.

O formaldeído está disponível como uma solução de 40% de peso por volume em água (**formalina** a 100%). Uma solução de formaldeído a 8% em água possui um amplo espectro de atividade contra bactérias, fungos e vírus. A atividade esporicida pode durar até 18 horas. A rapidez de sua ação é aumentada quando em solução de isopropanol a 70%. As soluções de formaldeído são utilizadas para desinfecção de alto nível de hemodialisadores, preparação de vacinas e preservação e embalsamamento de tecidos. As soluções de formaldeído a 4% (formalina a 10%) utilizadas para a fixação e para o embalsamamento de tecidos podem não ser micobactericidas.

O glutaraldeído é um dialdeído (1,5-pentanedial). As soluções de glutaraldeído a 2% de peso por volume são utilizadas com maior frequência. A solução deve ser alcalinizada até atingir pH entre 7,4 e 8,5 para a ativação. As soluções ativadas eliminam bactérias, esporos, fungos e e vírus hidrofílicos e lipofílicos. O glutaraldeído possui maior atividade esporicida do que o formaldeído, mas sua atividade tuberculocida pode ser menor. A ação letal contra micobactérias e esporos pode exigir a exposição prolongada. Uma vez ativadas, as soluções possuem uma vida de armazenamento de 14 dias, depois da qual a polimerização reduz a atividade. Outros meios de ativação e estabilização podem aumentar a vida de armazenamento. Como as soluções de glutaraldeído são reutilizadas com frequência, o motivo mais comum para a perda da atividade é a diluição e a exposição a material orgânico. As fitas de teste para medida da atividade residual são recomendadas.

O formaldeído possui um odor pungente característico e irrita bastante mucosas respiratórias e olhos nas concentrações de 2 a 5 ppm. A *United States Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) declarou que o formaldeído é um carcinógeno potencial e estabeleceu um padrão de exposição de um empregado que limita a exposição média compatível (TWA) com o intervalo de 8 horas a 0,75 ppm. A proteção de profissionais de saúde contra a exposição a concentrações de glutaraldeído maiores do que 0,2 ppm é aconselhável. A troca aumentada do ar, o confinamento em gabinetes com exaustão, tampas firmes nos aparelhos de exposição e o uso de equipamento de proteção individual como óculos, respiradores e luvas podem ser necessários para se atingir estes limites de exposição.

O **orto-ftalaldeído (OPA)** é um esterilizante químico dialdeído fenólico com um espectro de atividade comparável ao do glutaraldeído, embora seja bactericida de ação bem mais rápida. Em geral, a solução contém OPA a 0,55%. A desinfecção de alto nível pode ser atingida em 12 minutos na temperatura ambiente, em comparação com 45 minutos no caso de glutaraldeído a 2,4%. Diferente do glutaraldeído, o OPA não requer ativação, irrita menos as mucosas e não exige monitoração da exposição. Possui boa compatibilidade com materiais e perfil de segurança ambiental aceitável. O OPA é útil para desinfecção ou esterilização de endoscópios, instrumentos cirúrgicos e outros equipamentos médicos.

ÁGUA SUPEROXIDADA

A eletrólise do soro fisiológico fornece uma mistura de oxidantes, principalmente ácido hipocloroso e cloro, com potentes propriedades desinfetantes e esterilizantes. A solução produzida pelo processo, que tem sido fabricada e comercializada para a desinfecção de endoscópios e materiais dentários, tem rápida ação bactericida, fungicida, tuberculocida e esporicida. A desinfecção de alto nível é obtida com um tempo de contato de 10 minutos. A solução é atóxica e não causa irritação, não exigindo precauções de descarte especiais.

COMPOSTOS DE PEROXIGÊNIO

Os compostos de peroxigênio, **peróxido de hidrogênio** e **ácido peracético**, possuem elevada atividade letal e um amplo espectro contra bactérias, esporos, vírus e fungos, quando utilizados na concentração apropriada. Apresentam a vantagem de que seus produtos de decomposição não são tóxicos e não prejudicam o ambiente. Consistem em oxidantes poderosos empregados sobretudo como desinfetantes e esterilizantes.

O peróxido de hidrogênio é um desinfetante muito efetivo quando usado em objetos inanimados ou materiais com baixo conteúdo orgânico, como a água. Os organismos portadores das enzimas catalase e peroxidase degradam rapidamente o peróxido de hidrogênio. Os produtos de degradação inócuos são o oxigênio e a água. As soluções concentradas contendo H_2O_2 a 90% em peso por volume são preparadas por meios eletroquímicos. Quando diluídas em água desionizada de alta qualidade até 6% e 3% e colocadas em recipientes limpos, permanecem estáveis. Foi feita a proposição do peróxido de hidrogênio para a desinfecção de respiradores, implantes de resina acrílica, utensílios de alimentação de plástico, lentes de contato macias e embalagens acartonadas destinadas a conter leite e derivados

e sucos. As concentrações de peróxido de hidrogênio entre 10% e 25% são esporocidas. O peróxido de hidrogênio em fase de vapor (VPHP) é um esterilizante gasoso frio com potencial de substituir os gases tóxicos ou carcinogênicos óxido de etileno e formaldeído. O VHPH não precisa de um compartimento pressurizado e é ativo em temperaturas tão baixas quanto 4°C e em concentrações tão reduzidas quanto 4 mg/L. É incompatível com líquidos e produtos da celulose. Penetra na superfície de alguns plásticos. O equipamento automático que emprega peróxido de hidrogênio vaporizado ou peróxido de hidrogênio misturado com ácido fórmico está disponível para a esterilização de endoscópios.

O ácido peracético (CH_3COOOH) é preparado comercialmente a partir do peróxido de hidrogênio a 90%, ácido acético e ácido sulfúrico como um catalisador. É explosivo na forma pura. Costuma ser empregado em solução diluída e transportado em recipientes com tampas ventiladas para se evitar a pressão aumentada quando o oxigênio é liberado. O ácido peracético é mais ativo do que o peróxido de hidrogênio como agente bactericida e esporicida. Concentrações de 250 a 500 ppm são efetivas contra uma ampla gama de bactérias em 5 minutos em pH 7,0 a 20°C. Os esporos bacterianos são inativados por 500 a 30.000 ppm de ácido peracético. Concentrações apenas um pouco maiores são necessárias na presença de matéria orgânica. Os vírus exigem exposições variáveis. Os enterovírus requerem 2.000 ppm durante 15 a 30 minutos para que sejam inativados.

Um aparelho automático que emprega ácido peracético líquido tamponado com concentração de 0,1 a 0,5% foi desenvolvido para a esterilização de instrumentos médicos, cirúrgicos e odontológicos. Os sistemas de esterilização com ácido peracético também foram adotados para hemodialisadores. As indústrias de processamento de alimentos e bebidas empregam muito o ácido peracético porque os produtos de clivagem em alta diluição não produzem odor, sabor ou toxicidade questionável. Como o enxágue não é necessário, economiza-se tempo e dinheiro.

O ácido peracético é um potente promotor tumoral, mas um carcinógeno fraco. Não é mutagênico no teste de Ames.

METAIS PESADOS

Os metais pesados, sobretudo o mercúrio e a prata, raramente são empregados hoje como desinfetantes. O mercúrio é um perigo ambiental, e algumas bactérias patogênicas desenvolveram resistência a ele, mediada por plasmídio. A hipersensibilidade ao timerosal é comum, possivelmente em até 40% da população. Tais compostos são absorvidos a partir da solução por meio de fechos de borracha e plástico. Apesar disso, o **timerosal** a 0,001 a 0,004% ainda é usado com segurança como um conservante de vacinas, antitoxinas e soros imunes. Embora uma ligação etiológica com o autismo nunca tenha sido estabelecida, as vacinas sem timerosal estão disponíveis para uso em crianças e mulheres grávidas.

Os sais de prata inorgânicos são fortes bactericidas. O **nitrato de prata**, 1:1.000, tem sido usado com maior frequência, principalmente como uma prevenção para a oftalmite gonocócica em neonatos. As pomadas de antibiótico substituíram o nitrato de prata nesta indicação. A **sulfadiazina de prata** libera a prata lentamente e é empregada para suprimir o crescimento bacteriano em queimaduras (ver Capítulo 46).

ESTERILIZANTES

Durante muitos anos, o **vapor** pressurizado (**autoclavagem**) a 120°C durante 30 minutos consistiu no método básico de esterilização de instrumentos e outros materiais resistentes ao calor. Quando a autoclavagem não é possível, como é o caso de instrumentos com lentes e materiais que contêm plástico e borracha, o **óxido de etileno** (diluído com fluorocarbono ou dióxido de carbono para diminuir o risco de explosão) é utilizado na quantidade de 440 a 1.200 mg/L, entre 45 e 60°C, com umidade relativa de 30 a 60%. Concentrações mais elevadas foram utilizadas para aumentar a penetração.

O óxido de etileno é classificado como mutagênico e carcinogênico. O limite de exposição permissível (PEL) pela OSHA ao óxido de etileno é de 1 ppm calculada como uma média ponderada pelo tempo. Atualmente, os esterilizantes alternativos, cada vez mais utilizados, incluem o peróxido de hidrogênio em fase de vapor, o ácido peracético, o ozônio, o plasma gasoso, o dióxido de cloro, o formaldeído e o oxido de propileno. Cada um desses esterilizantes apresenta vantagens e problemas potenciais. Os sistemas automatizados com ácido peracético tornam-se cada vez mais empregados para descontaminação de alto nível e esterilização de endoscópios e hemodialisadores por causa de sua eficácia, características automatizadas e baixa toxicidade dos produtos residuais de esterilização.

CONSERVANTES

Os desinfetantes são empregados como conservantes para evitar o crescimento excessivo de bactérias e fungos em produtos farmacêuticos, soros e reagentes laboratoriais, produtos cosméticos e lentes de contato. Os frascos de medicação de múltiplo uso que podem ser recolocados por meio de um diafragma de borracha, e os colírios e gotas nasais precisam de conservantes. Os conservantes não devem ser irritantes ou tóxicos para os tecidos nos quais serão aplicados, devem ser efetivos na prevenção do crescimento de microrganismos que possam contaminá-los e devem ter solubilidade e estabilidade suficientes para que permaneçam ativos.

Os agentes conservantes mais utilizados incluem ácidos orgânicos como o **ácido benzoico** e seus sais, **parabenos** (alquil ésteres do ácido p-hidroxibenzoico), ácido sórbico e seus sais, compostos fenólicos, compostos de amônio quaternário, alcoóis e mercuriais como o timerosal em concentrações de 0,001 a 0,004%.

RESUMO Antimicrobianos, miscelânea

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
NITROIMIDAZOL				
• Metronidazol	Ruptura da cadeia de transporte de elétrons	Atividade contra bactérias anaeróbias e protozoários	Infecções anaeróbias • vaginite • colite por *C. difficile*	Oral ou IV • depuração hepática (meia-vida de 8 horas) • reação semelhante à do dissulfiram quando administrado com álcool • *Toxicidade*: Desconforto gastrintestinal • sabor metálico • neuropatia • convulsões
• *Tinidazol: Oral; similar ao metronidazol, porém dosado uma vez ao dia; aprovado para* Trichomonas, *giardíase e amebíase*				
ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS				
• Nitrofurantoína	Não compreendido por completo • rompe a síntese proteica e inibe múltiplos sistemas enzimáticos bacterianos	Atividade bacteriostática ou bactericida contra bactérias suscetíveis	Infecções não complicadas do trato urinário • profilaxia a longo prazo	Oral • depuração renal rápida (meia-vida de 0,5 hora) • níveis sanguíneos desprezíveis • contraindicada na insuficiência renal • *Toxicidade:* Desconforto gastrintestinal • neuropatias • hipersensibilidade em pacientes com fibrose pulmonar
• *Hipurato de metenamina e mandelato de metenamina: Oral: libera formaldeído em pH ácido na urina; usado apenas para supressão das infecções do trato urinário, e não para seu tratamento*				
MACROLÍDEO				
• Fidaxomicina	Inibe a RNA-polimerase bacteriana	Atividade contra bactérias Gram-positivas	Colite por *C. difficile*	Oral • níveis sanguíneos desprezíveis

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS, MISCELÂNEA

Colistimetato de sódio
Parenteral: 150 mg para injeção

Fidaxomicina
Oral: comprimidos de 200 mg

Hipurato de metenamina
Oral: comprimidos de 1 g

Mandelato de metenamina
Oral: comprimidos de 0,5 e 1 g; suspensão de 0,5 g/5mL

Metronidazol
Oral: comprimidos de 250 e 500 mg; cápsulas de 375 mg; comprimidos de liberação estendida de 750 mg
Tópico: gel a 0,75%
Parenteral: 5 mg/mL; 500 mg para injeção

Mupirocina
Tópico: creme e pomada a 2%

Nitrofurantoína
Oral: cápsulas de 25, 50 e 100 mg; suspensão com 25 mg/5 mL

Polimixina B
Parenteral: 500.000 unidades por frasco para injeção
Oftálmico: 500.000 unidades por frasco

DESINFETANTES, ANTISSÉPTICOS E ESTERILIZANTES

Benzalcônio
Tópico: concentrado a 17%; solução a 50%; solução a 1:750

Gluconato de clorexidina
Tópico: esponja, limpador a 2% e 4%; colutório a 0,5% em álcool a 70%
Colutório oral a 0,12%

Glutaraldeído
Instrumentos: solução a 2%, 3,2%

Hexaclorofeno
Tópico: líquido a 3%; espuma a 0,23%

Iodo aquoso
Tópico: 2 a 5% em água com iodeto de sódio a 2,4% ou iodeto de potássio a 10%

Iodopovidona
Tópico: disponível em muitas formas, inclusive aerossol, pomada, compressas de gaze antissépticas, líquido ou espuma para limpeza de pele, solução e *swabs*

Nitrato de prata
Tópico: solução a 10, 25 e 50%

Nitrofurazona
Tópico: solução, pomada e creme a 0,2%

Orto-ftalaldeído
Instrumentos: solução a 0,55%

Peróxido de benzoíla
Tópico: líquido a 2,5%, 5%, 10%; loção a 5%, 5,5% e 10%; creme a 5% e 10%; gel a 2,5%, 4%, 5%, 6%, 10% e 20%

Tintura de iodo
Tópico: iodo a 2% ou iodeto de sódio a 2,4% em álcool a 47%, em 15, 30 e 120 mL e em quantidades maiores

Timerosal
Tópico: tintura e solução a 1:1000

REFERÊNCIAS

Bischoff WE et al.: Handwashing compliance by health care workers: The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. Arch Intern Med 2000;160:1017.

Chambers HF, Winston LG: Mupirocin prophylaxis misses by a nose. Ann Intern Med 2004;140:484.

Humphreys PN: Testing standards for sporicides. J Hosp Infect 2011;77:193.

Louie TJ et al.. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011;364:422.

Gordin FM et al.: Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based hand-rub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:650.

Noorani A et al.: Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. Br J Surg 2010;97:1614.

Rutala WA, Weber DJ: New disinfection and sterilization methods. Emerg Infect Dis 2001;7:348.

Tinidazole. Med Lett Drugs Ther 2004;46:70.

Widmer AF, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In: Murray PR et al. (editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve ser tratado com metronidazol oral, que é considerado o medicamento preferido nos casos brandos a moderados de colite associada ao *C. difficile*. O quarto não deve ser limpo com álcool, pois não mata os esporos do *C. difficile*. Uma solução de água sanitária concentrada (5.000 ppm) seria mais adequada devido à sua ação esporicida.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

51

Uso clínico dos agentes antimicrobianos

Harry W. Lampiris, M.D., e Daniel S. Maddix, Pharm.D.

ESTUDO DE CASO

Um paciente alcoólico de 51 anos de idade procura atendimento de emergência com febre, cefaleia, rigidez de nuca e estado mental alterado há 12 horas. Os sinais vitais são pressão arterial de 90/55 mmHg, pulso de 120/min, frequência respiratória de 30/min, temperatura retal de 40°C. O paciente se mostra minimamente responsivo à voz e não obedece aos comandos. O exame é significativo para uma paralisia do terceiro nervo craniano direito e para a rigidez de nuca. Os resultados laboratoriais mostram uma contagem de leucócitos de 24.000/mm^3 com desvio para a esquerda, mas outros valores hematológicos e bioquímicos estão dentro dos limites de normalidade. Uma tomografia computadorizada (TC) craniana de emergência se mostra normal. Hemoculturas são obtidas, e uma punção lombar revela os seguintes valores do líquido cerebrospinal (LCR): leucócitos 5.000/mm^3, hemácias 10/mm^3, proteína 200 mg/dL, glicose 15 mg/dL (glicose sérica de 96 obtida ao mesmo tempo). A coloração de Gram do LCR revela cocos Gram-positivos em pares. Qual é o diagnóstico mais provável neste paciente? Quais organismos devem ser tratados de forma empírica? Existem outras intervenções farmacológicas a serem consideradas antes da terapia antimicrobiana?

O desenvolvimento de fármacos antimicrobianos representa um dos avanços mais importantes na terapêutica, tanto no controle quanto na cura de infecções graves e na prevenção e no tratamento de complicações infecciosas de outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia do câncer, imunossupressão e cirurgia. No entanto, é avassaladora a evidência de que os agentes antimicrobianos são prescritos em excesso nos ambientes ambulatoriais nos Estados Unidos, e a disponibilidade de agentes antimicrobianos sem prescrição em muitos países em desenvolvimento já limitou muito as opções terapêuticas do tratamento de infecções com risco à vida, ao facilitar o desenvolvimento da resistência. Por conseguinte, o médico deve determinar em primeiro lugar se a terapia antimicrobiana é justificada para determinado paciente. As perguntas específicas que devem ser feitas incluem as seguintes:

1. Um agente antimicrobiano está indicado com base nas manifestações clínicas? Ou é prudente aguardar até que essas manifestações se evidenciem?
2. Amostras clínicas apropriadas foram obtidas para estabelecer um diagnóstico microbiológico?
3. Quais são os prováveis agentes etiológicos para a doença do paciente?
4. Quais medidas devem ser tomadas para proteger os indivíduos expostos ao caso-índice para evitar casos secundários, e quais medidas devem ser implementadas para evitar exposição adicional?
5. Há evidência clínica (p. ex., a partir de estudos clínicos bem executados) de que a terapia antimicrobiana irá conferir benefício clínico para o paciente?

Uma vez identificada uma etiologia específica com base nos exames microbiológicos, as seguintes perguntas adicionais devem ser consideradas:

1. Quando determinado patógeno microbiano é identificado, um agente com espectro mais estreito pode substituir o fármaco empírico inicial?
2. Um agente ou uma combinação de agentes se faz necessária?
3. Quais são a dose ótima, a via de administração e a duração da terapia?
4. Quais exames específicos (p. ex., provas de sensibilidade) devem ser realizados para identificar os pacientes que não responderão ao tratamento?
5. Quais medidas auxiliares podem ser realizadas para erradicar a infecção? Por exemplo, uma cirurgia é aconselhável para a remoção do tecido desvitalizado ou de corpos estranhos — ou drenagem de um abscesso — nos quais os agentes antimicrobianos podem ser incapazes de penetrar?

É possível diminuir a dosagem da terapia imunossupressora nos pacientes submetidos a transplante de órgão? É possível reduzir a morbidade ou a mortalidade decorrentes da infecção ao diminuir a resposta imunológica do hospedeiro à infecção (p. ex., pelo uso de corticosteroides para o tratamento da pneumonia grave por *Pneumocystis jiroveci* ou da meningite por *Streptococcus pneumoniae*)?

■ TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

Os agentes antimicrobianos frequentemente são utilizados antes que se conheça o patógeno responsável por determinada doença ou a sensibilidade a determinado agente antimicrobiano. Este uso do agente antimicrobiano é chamado de terapia empírica (ou preventiva) e se baseia na experiência com determinada entidade clínica. A justificativa para a terapia empírica costuma ser a esperança de que a intervenção precoce melhore o resultado; na melhor das situações, isso foi estabelecido por estudos clínicos prospectivos controlados por placebo e duplo-cegos. Por exemplo, o tratamento de episódios febris nos pacientes com câncer neutropênico com terapia antimicrobiana empírica mostrou ter importantes benefícios de morbidade e mortalidade, ainda que o agente bacteriano específico responsável pela febre seja determinado apenas em uma minoria desses episódios.

Por fim, existem muitas patologias, como determinados episódios de pneumonia adquirida na comunidade, nas quais é difícil identificar um patógeno específico. Nesses casos, uma resposta clínica à terapia empírica pode ser um importante indício do possível patógeno.

Com frequência, os sinais e os sintomas da infecção diminuem como consequência da terapia empírica, e os resultados dos exames microbiológicos, quando disponíveis, estabelecem um diagnóstico microbiológico específico. No momento em que o organismo patogênico responsável pela doença é identificado, a terapia empírica é modificada de maneira ótima para a **terapia definitiva**, a qual costuma ser mais estreita na cobertura e é administrada por tempo apropriado com base nos resultados dos estudos clínicos ou na experiência quando os dados dos estudos clínicos não estão disponíveis.

Conduta para a terapia empírica

O início da terapia empírica deve seguir uma conduta específica e sistemática.

A. Formulação de um diagnóstico clínico da infecção microbiana

Usando todos os dados disponíveis, o médico deve determinar que haja evidência anatômica da infecção (p. ex., pneumonia, celulite, sinusite).

B. Obtenção de amostras para o exame laboratorial

O exame de amostras coradas por microscopia ou o exame simples de uma amostra de urina não centrifugada para leucócitos e bactérias podem proporcionar importantes indícios etiológicos em um intervalo muito curto. As culturas de sítios anatômicos selecionados (sangue, escarro, urina, LCR e fezes) e os métodos de não cultura (testes de antígenos, reação em cadeia da polimerase e sorologia) também podem confirmar os agentes etiológicos específicos.

C. Formulação de um diagnóstico microbiológico

A história, o exame físico e os resultados laboratoriais imediatamente disponíveis (p. ex., coloração de Gram da urina ou do escarro) podem fornecer informações altamente específicas. Por exemplo, em um homem jovem com uretrite e um esfregaço corado por Gram a partir do meato uretral demonstrando diplococos Gram-negativos intracelulares, o patógeno mais provável é a *Neisseria gonorrhoeae*. No último caso, no entanto, o médico deve estar ciente de que uma quantidade significativa de pacientes com uretrite gonocócica apresenta colorações de Gram não informativas para o organismo e que um número significativo de pacientes com uretrite gonocócica aloja a infecção concomitante por clamídias, as quais não são demonstradas no esfregaço corado por Gram.

D. Determinação da necessidade da terapia empírica

Uma importante decisão clínica reside em iniciar ou não a terapia empírica com base, em parte, na experiência e, em parte, nos dados dos estudos clínicos. A terapia empírica está indicada em caso de risco significativo de morbidade grave se a terapia for suspensa até que se detecte um patógeno específico pelo laboratório clínico.

Em outros ambientes, a terapia empírica pode estar indicada por motivos de saúde pública em vez de ser indicada por resultados superiores da terapia demonstrados em um paciente específico. Por exemplo, a uretrite em um homem jovem sexualmente ativo costuma requerer tratamento para *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, apesar da ausência de confirmação microbiológica no momento do diagnóstico. Como o risco de falta de adesão para as consultas de acompanhamento nessa população de pacientes pode levar à transmissão adicional desses patógenos sexualmente transmitidos, a terapia empírica está justificada.

E. Instituição do tratamento

A seleção da terapia empírica pode basear-se no diagnóstico microbiológico ou em um diagnóstico clínico sem indícios microbiológicos disponíveis. Quando não há informação microbiológica disponível, o espectro antimicrobiano do agente ou dos agentes escolhidos deve ser necessariamente mais amplo, levando em consideração os patógenos mais prováveis de serem responsáveis pela doença do paciente.

Escolha do agente antimicrobiano

A seleção dentre vários agentes depende de **fatores do hospedeiro**, que incluem os seguintes: (1) estados patológicos concomitantes (p. ex., Aids, neutropenia devido ao uso de quimioterapia citotóxica, transplante de órgão, doença renal ou hepática crônica grave) ou uso de medicamentos imunossupressores; (2) efeitos medicamentosos adversos prévios; (3) eliminação ou destoxificação prejudicada do fármaco (pode ser geneticamente predeterminada, porém, com maior frequência, está associada à função renal ou hepática prejudicada em virtude da doença subjacente); (4) idade do paciente; (5) gravidez, e (6) exposição epidemiológica (p. ex., exposição a animal de estimação ou familiar doente, hospitalização recente, viagem recente, exposição ocupacional ou novo parceiro sexual).

Os **fatores farmacológicos** incluem (1) a cinética de absorção, distribuição e eliminação; (2) a capacidade do fármaco de ser liberado no sítio da infecção; (3) a toxicidade potencial do agente, e (4) as interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com outros fármacos.

O conhecimento da **sensibilidade** de um organismo a um agente específico em um ambiente hospitalar ou comunitário é importante na seleção da terapia empírica. As diferenças farmacocinéticas entre os agentes com espectros antimicrobianos similares podem ser exploradas para a redução da frequência da dosagem (p. ex., a ceftriaxona pode ser convenientemente administrada uma vez a cada 24 horas). Por fim, está sendo dada consideração cada vez maior ao custo da terapia antimicrobiana, principalmente quando múltiplos agentes com eficácia e toxicidade comparáveis estão disponíveis para uma infecção específica. A mudança de antibióticos intravenosos para orais em caso de administração prolongada pode ser particularmente efetiva em relação ao custo.

Breves orientações para a terapia empírica com base no suposto diagnóstico microbiano e no sítio da infecção são fornecidas nas Tabelas 51-1 e 51-2.

■ TERAPIA ANTIMICROBIANA DE INFECÇÕES COM ETIOLOGIA CONHECIDA

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA CULTURA

As amostras obtidas adequadamente e processadas para a cultura costumam fornecer informações confiáveis sobre a etiologia da infecção. A falta de um diagnóstico microbiológico confirmatório pode decorrer do seguinte:

1. Erro de amostragem, por exemplo, obtenção de culturas depois que agentes antimicrobianos foram administrados, ou contaminação das amostras enviadas para cultura.
2. Organismos não cultiváveis ou de crescimento lento (*Histoplasma capsulatum,* espécies de *Bartonella* ou *Brucella*), para os quais as culturas frequentemente costumam ser descartadas antes que tenha ocorrido o crescimento suficiente para a detecção.
3. Solicitação de culturas *bacterianas* quando a infecção decorre de outros organismos.
4. Não reconhecimento da necessidade de meios especiais ou de técnicas de isolamento (p. ex., ágar com carvão para extrato de levedura para o isolamento de espécies de *Legionella*, sistema de cultura em tecidos em frasco-prateleira para o isolamento rápido do citomegalovírus).

Mesmo no quadro de uma doença infecciosa clássica para a qual as técnicas de isolamento foram estabelecidas há décadas (p. ex., pneumonia pneumocócica, tuberculose pulmonar, faringite estreptocócica), a sensibilidade da técnica de cultura pode ser inadequada para identificar todos os casos da doença.

ORIENTAÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA DE INFECÇÕES ESTABELECIDAS

Testes de sensibilidade

O teste de patógenos bacterianos *in vitro* para sua sensibilidade a agentes antimicrobianos é extremamente valioso na confirmação da sensibilidade, sendo ideal para um fármaco antimicrobiano atóxico com espectro estreito. Os testes medem a concentração do fármaco necessária para inibir o crescimento do organismo (**concentração inibitória mínima — CBM** [**MIC**, de *minimal inhibitory concentration*]) ou para matar o organismo (**concentração bactericida mínima — CBM** [**MBC**, de *minimal bactericidal concentration*]). Os resultados desses exames podem então ser correlacionados com as concentrações medicamentosas conhecidas em diversos compartimentos orgânicos. Apenas as MICs são rotineiramente medidas na maioria das infecções, enquanto, nas infecções em que a terapia bactericida se faz necessária para a erradicação da infecção (p. ex., meningite, endocardite, sepse em hospedeiro granulocitopênico), as determinações da MBC algumas vezes podem ser úteis.

Métodos de exame especializados

A. Ensaio da β-lactamase

Para algumas bactérias (p. ex. *Haemophilus influenzae*), os padrões de sensibilidade das cepas são similares, exceto pela produção de β-lactamase. Nesses casos, testes de sensibilidade extensos podem não ser necessários, podendo ser substituídos por um teste direto para a β-lactamase usando um substrato β-lactâmico cromogênico (disco de nitrocefina).

B. Estudos de sinergia

Os estudos de sinergia são testes *in vitro* que tentam medir interações medicamentosas sinérgicas, aditivas, indiferentes ou antagônicas. Em geral, esses testes não foram padronizados e não se correlacionaram bem com o resultado clínico. (Ver seção "Combinações de Fármacos Antimicrobianos" para mais detalhes.)

MONITORAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA: DURAÇÃO DA TERAPIA

A resposta terapêutica pode ser monitorada por meios microbiológicos ou clínicos. As culturas das amostras coletadas a partir de sítios infectados devem se tornar, mais adiante, estéreis ou demonstrar a erradicação do patógeno, sendo úteis para documentar recidiva ou recorrência. As culturas de acompanhamento também podem ser úteis para detectar as superinfecções ou o desenvolvimento da resistência. Clinicamente, as manifestações sistêmicas da infecção do paciente (mal-estar, febre, leucocitose) devem diminuir e as manifestações clínicas devem melhorar (p. ex., conforme demonstrado pela depuração dos infiltrados radiográficos ou pela diminuição da hipoxemia na pneumonia).

A duração da terapia definitiva necessária para a cura depende do patógeno, do sítio da infecção e de fatores do hospedeiro (os pacientes imunocomprometidos geralmente requerem cursos de tratamento mais longos). Dados exatos sobre a duração da terapia existem para algumas infecções (p. ex., faringite estreptocócica, sífilis, gonorreia, tuberculose e meningite criptocócica). Em muitas outras situações, a duração da terapia é determinada de forma empírica. Para as infecções recorrentes (p. ex., sinusite, infecções do trato urinário), séries mais prolongadas de terapia antimicrobiana ou a intervenção cirúrgica frequentemente são necessárias para a erradicação.

Falha clínica da terapia antimicrobiana

Quando o paciente apresenta uma resposta clínica ou microbiológica inadequada à terapia antimicrobiana selecionada por

TABELA 51-1 Terapia antimicrobiana empírica com base na etiologia microbiológica

Patógeno ou doença suspeitada ou comprovada	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Cocos Gram-negativos (aeróbios)		
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	SMZ-TMP,[1] cefalosporina (segunda ou terceira geração)[2]	Quinolona,[3] macrolídeo[4]
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona, cefixima	Espectinomicina, azitromicina
Neisseria meningitidis	Penicilina G	Cloranfenicol, ceftriaxona, cefotaxima
Bastonetes Gram-negativos (aeróbios)		
E. coli, Klebsiella, Proteus	Cefalosporina (primeira ou segunda geração)[2], SMZ-TMP[1]	Quinolona,[3] aminoglicosídeo[5]
Enterobacter, Citrobacter, Serratia	SMZ-TMP[1], quinolona[3] carbapeném[6]	Penicilina antipseudomonas,[7] aminoglicosídeo[5], cefepima
Shigella	Quinolona[3]	SMZ-TMP[1], ampicilina, azitromicina, ceftriaxona
Salmonella	Quinolona,[3] ceftriaxona	Cloranfenicol, ampicilina, SMZ-TMP[1]
Campylobacter jejuni	Eritromicina ou azitromicina	Tetraciclina, quinolona[3]
Espécies de *Brucella*	Doxiciclina + rifampicina ou aminoglicosídeo[5]	Cloranfenicol + aminoglicosídeo[5] ou SMZ-TMP[1]
Helicobacter pylori	Inibidor da bomba de próton + amoxicilina + claritromicina	Bismuto + metronidazol + tetraciclina + inibidor da bomba de próton
Espécies *de Vibrio*	Tetraciclina	Quinolona[3], SMZ-TMP[1]
Pseudomonas aeruginosa	Penicilina antipseudomonas ± aminoglicosídeo[5]	Penicilina antipseudomonas ± quinolona,[3] cefepima, ceftazidima, carbapeném antipseudomonas[6] ou aztreonam ± aminoglicosídeo[5]
Burkholderia cepacia (originalmente *Pseudomonas cepacia*)	SMZ-TMP[1]	Ceftazidima, cloranfenicol
Stenotrophomonas maltophilia (originalmente *Xanthomonas maltophilia*)	SMZ-TMP[1]	Minociclina, ticarcilina-clavulanato, tigeciclina, ceftazidima, quinolona[3]
Espécies de *Legionella*	Azitromicina ou quinolona[3]	Claritromicina, eritromicina
Cocos Gram-positivos (aeróbios)		
Streptococcus pneumoniae	Penicilina[8]	Doxiciclina, ceftriaxona, quinolona antipneumocócica,[3] macrolídeo,[4] linezolida
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Penicilina, clindamicina	Eritromicina, cefalosporina (primeira geração)
Streptococcus agalactiae (grupo B)	Penicilina (± aminoglicosídeo[5])	Vancomicina
Estreptococos *viridans*	Penicilina	Cefalosporina (primeira ou terceira geração),[2] vancomicina
Streptococcus aureus		
β-Lactamase negativo	Penicilina	Cefalosporina (primeira geração),[2] vancomicina
β-Lactamase positivo	Penicilina resistente à penicilinase[9]	Idêntico ao anterior
Resistente à meticilina	Vancomicina	SMZ-TMP,[1] minociclina, linezolida, daptomicina, tigeciclina
Espécies de *Enterococcus*[10]	Penicilina ± aminoglicosídeo[5]	Vancomicina ± aminoglicosídeo[5]
Bastonetes Gram-positivos (aeróbios)		
Espécies de *Bacillus* (não *anthracis*)	Vancomicina	Imipeném, quinolona,[3] clindamicina
Espécies de *Listeria*	Ampicilina (± aminoglicosídeos)	SMZ-TMP[1]
Espécies de *Nocardia*	Sulfadiazina, SMZ-TMP[1]	Minociclina, imipeném, amicacina, linezolida
Bactérias anaeróbias		
Gram-positivas (clostrídeos, *Peptococcus, Actinomyces, Peptostreptococcus*)	Penicilina, clindamicina	Vancomicina, carbapeném,[6] cloranfenicol
Clostridium difficile	Metronidazol	Vancomicina, bacitracina
Bacteroides fragilis	Metronidazol	Cloranfenicol, carbapeném,[6] combinações β-lactâmico-inibidor da β-lactamase, clindamicina

(*continua*)

TABELA 51-1 Terapia antimicrobiana empírica com base na etiologia microbiológica (*continuação*)

Patógeno ou doença suspeitada ou comprovada	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas	Metronidazol, clindamicina, penicilina	Idêntico ao *B. fragilis*
Micobactérias		
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida	Estreptomicina, moxifloxacino, amicacina, etionamida, ciclosserina, PAS, linezolida
Mycobacterium leprae		
Multibacilar	Dapsona + rifampicina + clofazimina	
Paucibacilar	Dapsona + rifampicina	
Mycoplasma pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Azitromicina, claritromicina, quinolona[3]
Chlamydia		
C. trachomatis	Tetraciclina, azitromicina	Clindamicina, ofloxacino
C. pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Claritromicina, azitromicina
C. psittaci	Tetraciclina	Cloranfenicol
Espiroquetas		
Borrelia recurrentis	Doxiciclina	Eritromicina, cloranfenicol, penicilina
Borrelia burgdorferi		
Precoce	Doxiciclina, amoxicilina	Cefuroxima axetila, penicilina
Tardia	Ceftriaxona	
Espécies de *Leptospira*	Penicilina	Tetraciclina
Espécies de *Treponema*	Penicilina	Tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona
Fungos		
Espécies de *Aspergillus*	Voriconazol	Anfotericina B, itraconazol, caspofungina
Espécies de *Blastomyces*	Anfotericina B	Itraconazol, fluconazol
Espécies de *Candida*	Anfotericina B, equinocandina[11]	Fluconazol, itraconazol, voriconazol
Cryptococcus	Anfotericina B ± flucitosina (5-FC)	Fluconazol, voriconazol
Coccidioides immitis	Anfotericina B	Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
Histoplasma capsulatum	Anfotericina B	Itraconazol
Mucoraceae (Rhizopus, Absidia)	Anfotericina B	Posaconazol
Sporothrix schenckii	Anfotericina B	Itraconazol

[1] O sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) é uma mistura de uma parte de trimetoprima mais cinco partes de sulfametoxazol.

[2] Cefalosporinas de primeira geração: cefazolina para administração parenteral; cefadroxila ou cefalexina para administração oral. Cefalosporinas de segunda-geração: cefuroxima para administração parenteral; cefaclor, cefuroxima axetila, cefprozila para administração oral. Cefalosporinas de terceira geração: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona para administração parenteral; cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefditoreno para administração oral. Cefalosporina de quarta geração: cefepima para administração parenteral. Cefamicinas: cefoxitina e cefotetana para administração parenteral.

[3] Quinolonas: ciprofloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino. O norfloxacino não é efetivo para o tratamento de infecções sistêmicas. Gemifloxacino, levofloxacino e moxifloxacino possuem excelente atividade contra pneumococos. Ciprofloxacino e levofloxacino apresentam boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

[4] Macrolídeos: azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina.

[5] Em geral, a estreptomicina e a gentamicina são empregadas para tratar infecções por organismos Gram-positivos, enquanto a gentamicina, a tobramicina e a amicacina são usadas para tratar infecções por Gram-negativos.

[6] Carbapenéns: doripeném, ertapeném, imipeném, meropeném. O ertapeném carece de atividade contra enterococos, *Acinetobacter* e *P. aeruginosa*.

[7] Penicilina antipseudomonas: piperacilina, piperacilina/tazobactama, ticarcilina/ácido clavulânico.

[8] Ver nota de rodapé 3 na Tabela 51-2 para as diretrizes sobre o tratamento da meningite pneumocócica resistente à penicilina.

[9] Nafcilina ou oxacilina parenteral; oral, dicloxacilina.

[10] Não há regime que seja confiavelmente bactericida para o enterococo resistente à vancomicina para o qual há extensa experiência clínica; a daptomicina possui atividade bactericida *in vitro*. Os regimes reportados como eficazes incluem a nitrofurantoína (para infecção do trato urinário); os regimes potenciais para a bacteremia incluem daptomicina, linezolida e dalfopristina/quinupristina.

[11] Equinocandinas: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

TABELA 51-2 Terapia antimicrobiana empírica com base no sítio da infecção

Suposto sítio de infecção	Patógenos comuns	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Endocardite bacteriana			
Aguda	*Staphylococcus aureus*	Vancomicina + gentamicina	Penicilina resistente à penicilinase[1] + gentamicina
Subaguda	*Estreptococos viridans*, enterococos	Penicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina
Artrite séptica			
Criança	*H. influenzae, S. aureus,* estreptococos β-hemolíticos	Ceftriaxona	Ampicilina-sulbactama
Adulto	*S. aureus*, Enterobacteriaceae	Cefazolina	Vancomicina, quinolona
Otite média aguda, sinusite	*H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis*	Amoxicilina	Amoxicilina-clavulanato, cefuroxima axetila, SMZ-TMP
Celulite	*S. aureus*, estreptococo do grupo A	Penicilina resistente à penicilinase, cefalosporina (primeira geração)[2]	Vancomicina, clindamicina, linezolida, daptomicina
Meningite			
Neonato	Estreptococo do grupo B, *E. coli*, *Listeria*	Ampicilina + cefalosporina (terceira geração)	Ampicilina + aminoglicosídeo, cloranfenicol, meropeném
Criança	*H. influenzae*, pneumococo, meningococo	Ceftriaxona ou cefotaxima ± vancomicina[3]	Cloranfenicol, meropeném
Adulto	Pneumococo, meningococo	Ceftriaxona, cefotaxima	Vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima[3]
Peritonite por víscera rompida	Coliformes, *B. fragilis*	Metronidazol + cefalosporina (terceira geração), piperacilina/tazobactama	Carbapeném, tigeciclina
Pneumonia			
Neonato	Idêntico à meningite neonatal		
Criança	Pneumococo, *S. aureus*, *H. influenzae*	Ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima	Ampicilina-sulbactama
Adulto (adquirida na comunidade)	Pneumococo, *Mycoplasma, Legionella, H. influenzae, S. aureus, C. pneumonia*, coliformes	**Ambulatorial:** macrolídeo,[4] amoxicilina, tetraciclina	**Ambulatorial:** quinolona
		Internado: macrolídeo[4] + cefotaxima, ceftriaxona, ertapenem ou ampicilina	**Internado:** doxiciclina + cefotaxima, ceftriaxona, ertapeném ou ampicilina; quinolona respiratória[5]
Septicemia[6]	Qualquer	Vancomicina + cefalosporina (terceira geração) ou piperacilina/tazobactama ou imipeném ou meropeném	
Septicemia com granulocitopenia	Qualquer	Penicilina antipseudomonas + aminoglicosídeo; ceftazidima; cefepima; imipeném ou meropeném; considerar adição de terapia antifúngica sistêmica quando a febre persistir além de cinco dias da terapia empírica	

1Ver nota de rodapé 9, Tabela 51-1.

2Ver nota de rodapé 2, Tabela 51-1.

3Quando a meningite por pneumococo resistente à penicilina é suspeitada, recomenda-se a terapia empírica com este regime.

4Podem ser usadas eritromicina, claritromicina ou azitromicina (um azalídeo).

5As quinolonas empregadas para tratar as infecções pneumocócicas incluem levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino.

6Medicamentos imunomoduladores auxiliares, como a drotrecogina-α, também podem ser considerados para pacientes com sepse grave.

testes de sensibilidade *in vitro*, deve ser feita uma investigação sistemática para determinar a causa do fracasso. Erros nos testes de sensibilidade são raros, porém os resultados originais devem ser confirmados por testes repetidos. A dosagem e a absorção do fármaco devem ser verificadas e testadas diretamente com determinações séricas, contagem de comprimidos ou terapia diretamente observada.

Os dados clínicos devem ser revistos para determinar se a função imune do paciente está adequada e, quando não estiver, o que pode ser feito para maximizá-la. Por exemplo, existem quantidades adequadas de granulócitos e estão presentes infecção por HIV, desnutrição ou malignidade subjacente? A presença de abscessos ou corpos estranhos também deve ser considerada. Por fim, a cultura e os testes de sensibilidade devem ser repetidos para determinar se ocorreu superinfecção por outro organismo ou se o patógeno original desenvolveu resistência medicamentosa.

FARMACODINÂMICA ANTIMICROBIANA

O curso de tempo de concentração do fármaco está intimamente relacionado com o efeito antimicrobiano no sítio da infecção

e com quaisquer efeitos tóxicos. Os fatores farmacodinâmicos incluem os testes de sensibilidade do patógeno, a atividade bactericida *versus* bacteriostática do fármaco, o sinergismo medicamentoso, o antagonismo e os efeitos pós-antibióticos. Junto com a farmacocinética, as informações farmacodinâmicas permitem a seleção dos regimes de dosagem antimicrobianos ótimos.

Atividade bacteriostática *versus* bactericida

Os agentes antibacterianos podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas (Tabela 51-3). Para os agentes que são principalmente bacteriostáticos, as concentrações inibitórias do fármaco são muito menores que as concentrações medicamentosas bactericidas. Em geral, os agentes ativos contra a parede celular são bactericidas e os fármacos que inibem a síntese proteica são bacteriostáticos.

A classificação dos agentes antibacterianos como bactericidas ou bacteriostáticos possui limitações. Alguns agentes que são considerados bacteriostáticos podem ser bactericidas contra organismos selecionados. Por outro lado, os enterococos são inibidos, mas não mortos, por vancomicina, penicilina ou ampicilina usadas como agentes únicos.

Os agentes bacteriostáticos e bactericidas são equivalentes para o tratamento da maioria das doenças infecciosas em hospedeiros imunocompetentes. Os agentes bactericidas devem ser selecionados em vez dos bacteriostáticos nas circunstâncias em que as defesas locais ou sistêmicas do hospedeiro estiverem comprometidas. Esses agentes são necessários para o tratamento da endocardite e de outras infecções endovasculares, meningite e infecções em pacientes neutropênicos com câncer.

Os agentes bactericidas podem ser divididos em dois grupos: agentes que exibem **morte dependente da concentração** (p. ex., aminoglicosídeos e quinolonas) e agentes que exibem **morte dependente do tempo** (p. ex., β-lactâmicos e vancomicina). Para os fármacos cuja ação letal é dependente da concentração, a velocidade e a extensão da morte aumentam com concentrações medicamentosas crescentes. A morte dependente da concentração é um dos fatores farmacodinâmicos responsáveis pela eficácia da dosagem única diária dos aminoglicosídeos.

Para os fármacos cuja ação letal depende do tempo, a atividade bactericida continua enquanto as concentrações séricas são maiores que a MBC. As concentrações medicamentosas dos agentes letais dependentes de tempo que carecem de um efeito pós-antibiótico devem ser mantidas acima da MIC durante todo o intervalo entre as doses.

TABELA 51-3 Agentes antibióticos bactericidas e bacteriostáticos

Agentes bactericidas	Agentes bacteriostáticos
Aminoglicosídeos	Cloranfenicol
Bacitracina	Clindamicina
Antibióticos β-lactâmicos	Etambutol
Daptomicina	Macrolídeos
Antibióticos glicopeptídicos	Nitrofurantoína
Isoniazida	Novobiocina
Cetolídeos	Oxazolidinonas
Metronidazol	Sulfonamidas
Polimixinas	Tetraciclinas
Pirazinamida	Tigeciclina
Quinolonas	Trimetoprima
Rifampicina	Estreptograminas

Efeito pós-antibiótico

A supressão persistente do crescimento bacteriano depois da exposição limitada a um agente antimicrobiano é conhecida como efeito pós-antibiótico (PAE, de *postantibiotic effect*). O PAE pode ser expresso matematicamente, como se segue:

$$PAE = T - C$$

em que T é o tempo necessário para que a contagem viável na cultura (*in vitro*) de teste aumente em dez vezes acima da contagem observada imediatamente antes da remoção do fármaco, e C é o tempo necessário para que a contagem em uma cultura não tratada aumente em dez vezes acima da contagem observada imediatamente depois do término do mesmo procedimento empregado na cultura de teste. O PAE reflete o tempo necessário para que as bactérias voltem ao crescimento logarítmico.

Os mecanismos propostos incluem (1) a recuperação lenta depois da lesão não letal reversível das estruturas celulares; (2) a persistência do fármaco em um sítio de ligação ou dentro do espaço periplasmático, e (3) a necessidade de sintetizar novas enzimas antes de retomar o crescimento. Muitos antimicrobianos possuem PAEs *in vitro* significativos (≥ 1,5 hora) contra cocos Gram-positivos sensíveis (Tabela 51-4). Os antimicrobianos com PAEs significativos contra bacilos Gram-negativos limitam-se aos carbapenéns e aos agentes que inibem a síntese de proteína ou do DNA.

Os PAEs *in vivo* geralmente são muito mais prolongados que os PAEs *in vitro*. Acredita-se que isto decorra do **aumento leucocitário pós-antibiótico** (**PALE**, de *postantibiotic leukocyte enhancement*) e à exposição das bactérias a concentrações de antibióticos subinibitórias. A eficácia dos regimes de dose única diária se deve, em parte, ao PAE. Os aminoglicosídeos e as quinolonas possuem PAEs dependentes de concentração; assim, as doses altas de aminoglicosídeos administradas uma vez ao dia resultam em atividade bactericida aumentada e em PAEs estendidos. Essa combinação dos efeitos farmacodinâmicos permite concentrações séricas de aminoglicosídeos que estão abaixo das MICs dos organismos-alvo para se manterem efetivas durante intervalos estendidos.

CONSIDERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Via de administração

Muitos agentes antimicrobianos possuem propriedades farmacocinéticas similares quando administrados por via oral ou parenteral (i.e., tetraciclinas, sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas, cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, rifampicina, linezolida e fluconazol). Na maioria dos casos, a terapia oral com esses fármacos é igualmente efetiva, é menos dispendiosa e resulta em menos complicações que a terapia parenteral.

A via intravenosa é preferida nas seguintes situações: (1) para os pacientes criticamente doentes; (2) para os pacientes com meningite ou endocardite bacteriana; (3) para os pacientes com náuseas, vômitos, gastrectomia ou doenças que possam comprometer a absorção oral, e (4) quando se fornecem antimicrobianos que são mal absorvidos após a administração oral.

TABELA 51-4 Agentes antibacterianos com efeitos pós-antibióticos *in vitro* ≥ 1,5 hora

Contra cocos Gram-positivos	Contra bacilos Gram-negativos
Aminoglicosídeos	Aminoglicosídeos
Carbapenéns	Carbapenéns
Cefalosporinas	Cloranfenicol
Cloranfenicol	Quinolonas
Clindamicina	Rifampicina
Daptomicina	Tetraciclinas
Antibióticos glicopeptídicos	Tigeciclina
Cetolídeos	
Macrolídeos	
Oxazolidinonas	
Penicilinas	
Quinolonas	
Rifampicina	
Estreptograminas	
Sulfonamidas	
Tetraciclinas	
Tigeciclina	
Trimetoprima	

Condições que modificam a farmacocinética do antimicrobiano

Diversas doenças e estados fisiológicos alteram a farmacocinética de agentes antimicrobianos. O comprometimento da função renal ou hepática pode resultar em eliminação diminuída. A Tabela 51-5 lista os fármacos que requerem redução da dosagem nos pacientes com insuficiência renal ou hepática. A falha em reduzir a dosagem do agente antimicrobiano nesses pacientes pode provocar efeitos tóxicos. Em contrapartida, os pacientes com queimaduras, fibrose cística ou trauma podem apresentar requisitos de dosagem aumentados para agentes selecionados. A farmacocinética dos antimicrobianos também se mostra alterada nos idosos, nos neonatos e nas mulheres grávidas.

Concentrações medicamentosas nos líquidos orgânicos

A maioria dos agentes antimicrobianos se distribui bem na maior parte dos líquidos e tecidos orgânicos. A penetração no LCR constitui uma exceção. Muitos não penetram em meninges não inflamadas em uma extensão significativa. Na presença de meningite, no entanto, as concentrações de muitos antimicrobianos no LCR aumentam (Tabela 51-6).

Monitoração das concentrações séricas de agentes antimicrobianos

Para muitos agentes antimicrobianos, a relação entre a dose e o resultado terapêutico está bem estabelecida, sendo que a monitoração das concentrações séricas é desnecessária para esses fármacos. De modo a justificar a monitoração rotineira da concentração sérica, deve-se estabelecer (1) que há uma relação direta entre as concentrações medicamentosas e a eficácia ou toxicidade; (2) que existe variabilidade substancial interpacientes nas concentrações séricas com as doses preconizadas; (3) que há uma pequena diferença entre as concentrações séricas terapêuticas e tóxicas; (4) que a eficácia clínica ou toxicidade do fármaco é tardia ou de difícil medição, e (5) que há disponibilidade de um exame acurado.

Na prática clínica, a monitoração da concentração sérica é rotineiramente realizada nos pacientes que recebem aminoglicosídeos. Apesar da falta de evidência que sustente sua utilidade ou necessidade, a monitoração da concentração sérica de vancomicina também está disseminada. Demonstrou-se que a monitoração da concentração sérica de flucitosina reduz a toxicidade quando as doses são ajustadas para manter concentrações máximas inferiores a 100 mcg/mL.

■ TRATAMENTO DA TOXICIDADE DO FÁRMACO ANTIMICROBIANO

Devido ao grande número de antibióticos disponíveis, geralmente é possível selecionar uma alternativa efetiva para os pacientes que desenvolvem toxicidade medicamentosa grave

TABELA 51-5 Agentes antimicrobianos que requerem ajuste da dosagem ou que estão contraindicados nos pacientes com comprometimento renal ou hepático

Ajuste de dosagem necessário no comprometimento renal	Contraindicado no comprometimento renal	Ajuste de dosagem necessário no comprometimento hepático
Aciclovir, amantadina, aminoglicosídeos, aztreonam, carbapenéns, cefalosporinas,[1] claritromicina, colistina, ciclosserina, daptomicina, didanosina, entricitabina, etambutol, etionamida, fanciclovir, fluconazol, flucitosina, foscarnete, ganciclovir, lamivudina, penicilinas,[3] pirazinamida, quinolonas,[4] rimantadina, estavudina, telavancina, telbivudina, telitromicina, tenofovir, terbinafina, sulfametoxazol-trimetoprima, valaciclovir, vancomicina, zidovudina	Cidofovir, metenamina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfonamidas (ação longa), tetraciclinas[2]	Amprenavir, atazanavir, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, metronidazol, rimantadina, tigeciclina

[1]Exceto ceftriaxona.

[2]Exceto doxiciclina e possivelmente minociclina.

[3]Exceto penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., nafcilina e dicloxacilina).

[4]Exceto moxifloxacino.

TABELA 51-6 Penetração de antimicrobianos selecionados no líquido cerebrospinal (LCS)

Agente Antimicrobiano	Concentração no LCS (meninges não inflamadas) como % da concentração sérica	Concentração no LCS (meninges inflamadas) como % da concentração sérica
Ampicilina	2-3	2-100
Aztreonam	2	5
Cefepima	0-2	4-12
Cefotaxima	22,5	27-36
Ceftazidima	0,7	20-40
Ceftriaxona	0,8-1,6	16
Cefuroxima	20	17-88
Ciprofloxacino	6-27	26-37
Imipeném	3,1	11-41
Meropeném	0-7	1-52
Nafcilina	2-15	5-27
Penicilina G	1-2	8-18
Sulfametoxazol	40	12-47
Trimetoprima	< 41	12-69
Vancomicina	0	1-53

(Tabela 51-1). Contudo, para algumas infecções, não existem alternativas efetivas ao fármaco de escolha. Por exemplo, nos pacientes com neurossífilis que possuem uma história de anafilaxia à penicilina, é necessário realizar testes cutâneos e dessensibilização para a penicilina. É importante obter uma história clara de alergia ao fármaco e de outras reações medicamentosas adversas. Um paciente com uma alergia documentada a antibióticos deve portar um cartão com o nome do fármaco e uma descrição da reação. A reatividade cruzada entre as penicilinas e as cefalosporinas é menor que 10%. As cefalosporinas podem ser administradas aos pacientes com erupções maculopapulares induzidas por penicilina, mas devem ser evitadas naqueles com uma história de reações de hipersensibilidade imediata induzidas por penicilina. Por outro lado, o aztreonam não apresenta reação cruzada com as penicilinas e pode ser administrado com segurança para pacientes com uma história de anafilaxia induzida por penicilina. Para as reações brandas, pode ser possível continuar a terapia com o uso de agentes auxiliares ou a redução da dosagem.

As reações adversas aos antimicrobianos acontecem com frequência aumentada em diversos grupos, incluindo neonatos, pacientes geriátricos, pacientes com insuficiência renal e pacientes com Aids. O ajuste da dose dos fármacos listados na Tabela 51-5 é essencial para a prevenção dos efeitos colaterais nos pacientes com insuficiência renal. Além disso, vários agentes estão contraindicados nos pacientes com comprometimento renal por causa das frequências aumentadas de toxicidade grave (Tabela 51-5). Ver capítulos anteriores para discussões sobre fármaco específicos.

A polifarmácia também predispõe às interações medicamentosas. Embora o mecanismo seja desconhecido, os pacientes com Aids apresentam uma incidência anormalmente alta de toxicidade a inúmeros fármacos, inclusive clindamicina, aminopenicilinas e sulfonamidas. Muitas dessas reações, incluindo exantemas e febre, podem responder à redução da dosagem ou ao tratamento com corticosteroides e anti-histamínicos. Outros exemplos são discutidos nos capítulos anteriores e no Capítulo 66.

■ COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

JUSTIFICATIVA PARA A TERAPIA ANTIMICROBIANA COMBINADA

Muitas infecções devem ser tratadas com um único agente antimicrobiano. Embora existam indicações para a terapia combinada, as combinações antimicrobianas frequentemente são utilizadas de forma excessiva na prática clínica. O uso desnecessário dessas combinações aumenta a toxicidade e os custos, podendo resultar ocasionalmente em eficácia reduzida devido ao antagonismo de um fármaco por outro. As combinações antimicrobianas devem ser selecionadas por um ou mais dos seguintes motivos:

1. Prover a terapia empírica de amplo espectro em pacientes gravemente doentes.
2. Tratar as infecções polimicrobianas (como os abscessos intra-abdominais, os quais costumam ser causados por uma combinação de organismos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios e enterococos). A combinação antimicrobiana escolhida deve cobrir os patógenos mais comuns conhecidos ou suspeitados, mas não precisa cobrir todos os patógenos possíveis. A disponibilidade dos antimicrobianos com excelente cobertura polimicrobiana (p. ex., combinações inibidoras da β-lactamase ou carbapenéns) pode reduzir a necessidade de terapia combinada no quadro das infecções polimicrobianas.
3. Diminuir o surgimento de cepas resistentes. O valor da terapia combinada nesse quadro foi demonstrado claramente para a tuberculose.
4. Diminuir a toxicidade relacionada com a dose ao empregar doses reduzidas de um ou mais componentes do regime medicamentoso. O uso da flucitosina em combinação com a anfotericina B para o tratamento de meningite criptocócica em pacientes não HIV permite uma redução na dosagem de anfotericina B, com a nefrotoxicidade induzida por anfotericina B diminuída.
5. Obter morte ou inibição aumentada. Esse uso das combinações antimicrobianas é discutido a seguir.

SINERGISMO E ANTAGONISMO

Quando os efeitos inibitórios ou letais de dois ou mais antibióticos utilizados em conjunto são muito maiores que os observados quando os medicamentos são utilizados individualmente, diz-se que ocorreu sinergismo. O sinergismo é marcado por uma redução de quatro vezes ou mais na MIC ou na MBC de cada fármaco quando usados em combinação *versus* quando empregados isoladamente. O antagonismo acontece quando os efeitos inibitórios ou letais combinados de dois ou mais fármacos

antimicrobianos são muito menores que os observados quando os fármacos são utilizados individualmente.

Mecanismos de ação sinérgica

A necessidade de combinações sinérgicas de antimicrobianos foi nitidamente estabelecida para o tratamento da endocardite enterocócica. A atividade bactericida é essencial para o tratamento ótimo da endocardite bacteriana. A penicilina ou a ampicilina em combinação com a gentamicina ou a estreptomicina é superior à monoterapia com uma penicilina ou vancomicina. Quando testadas separadamente, as penicilinas e a vancomicina são apenas bacteriostáticas contra os isolados enterocócicos sensíveis. Quando esses agentes são combinados com um aminoglicosídeo, no entanto, isso resulta em atividade bactericida. A adição de gentamicina ou estreptomicina à penicilina permite uma redução na duração da terapia para pacientes selecionados com endocardite por *Streptococcus viridans*. Há alguma evidência de que as combinações sinérgicas de antimicrobianos possam ser benéficas no tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos em pacientes com câncer neutropênicos e febris, bem como nas infecções sistêmicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Outras combinações antimicrobianas sinérgicas mostraram ser mais efetivas que a monoterapia com componentes individuais. O sulfametoxazol-trimetoprima foi empregada com sucesso no tratamento de infecções bacterianas e na pneumonia por *P. jiroveci* (*carinii*).* Os inibidores da β-lactamase restauram a atividade dos β-lactâmicos intrinsecamente ativos, porém hidrolisáveis, contra organismos como *Staphylococcus aureus* e *Bacteroides fragilis*. Foram estabelecidos três mecanismos principais de sinergismo antimicrobiano:

1. **Bloqueio de etapas sequenciais em uma sequência metabólica**: o sulfametoxazol-trimetoprima é o exemplo mais bem conhecido desse mecanismo de sinergia (ver Capítulo 46). O bloqueio de duas etapas sequenciais na via do ácido fólico pelo sulfametoxazol-trimetoprima resulta em uma inibição muito mais completa do crescimento que a alcançada por qualquer um dos componentes isoladamente.
2. **Inibição da inativação enzimática**: a inativação enzimática de antibióticos β-lactâmicos é um mecanismo importante de resistência a antibióticos. A inibição da β-lactamase por fármacos inibidores da β-lactamase (p. ex., sulbactama) resulta em sinergismo.
3. **Aumento da captação do agente antimicrobiano**: penicilinas e outros agentes ativos na parede celular podem aumentar a captação de aminoglicosídeos por inúmeras bactérias, inclusive estafilococos, enterococos, estreptococos e *P. aeruginosa*. Acredita-se que os enterococos sejam intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos por causa das barreiras de permeabilidade. De modo similar, acredita-se que a anfotericina B aumente a captação de flucitosina pelos fungos.

Mecanismos da ação antagônica

Existem poucos exemplos clinicamente relevantes de antagonismo antimicrobiano. O exemplo mais evidente foi reportado em um estudo de pacientes com meningite pneumocócica. Os pacientes que foram tratados com a combinação de penicilina e clortetraciclina tiveram uma taxa de mortalidade de 79% em comparação com 21% nos pacientes que receberam monoterapia com penicilina (ilustrando o primeiro mecanismo estabelecido adiante).

O uso de uma combinação antimicrobiana antagônica não impede outras interações benéficas potenciais. Por exemplo, a rifampicina pode antagonizar a ação de penicilinas antiestafilocócicas contra os estafilococos. No entanto, os antibióticos mencionados anteriormente podem impedir o surgimento de resistência à rifampicina.

Dois mecanismos principais de antagonismo antimicrobiano foram estabelecidos:

1. **Inibição da atividade letal por agentes estáticos**: os agentes bacteriostáticos como as tetraciclinas e o cloranfenicol podem antagonizar a ação de agentes bactericidas ativos na parede celular porque os agentes ativos na parede das células precisam que as bactérias estejam crescendo e se dividindo ativamente.
2. **Indução da inativação enzimática**: alguns bacilos Gram-negativos, inclusive espécies de *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Citrobacter freundii*, possuem β-lactamases indutíveis. Os antibióticos β-lactâmicos, como imipeném, cefoxitina e ampicilina, são potentes indutores da produção de β-lactamase. Quando um agente indutor é combinado a um β-lactâmico intrinsecamente ativo, porém hidrolisável, como a piperacilina, isso pode resultar em antagonismo.

■ PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

Os agentes antimicrobianos são efetivos na prevenção de infecções em muitos ambientes. A profilaxia antimicrobiana deve ser utilizada nas circunstâncias em que a eficácia foi demonstrada e os benefícios superam os riscos. A profilaxia antimicrobiana pode ser dividida em cirúrgica e não cirúrgica.

Profilaxia cirúrgica

As infecções de feridas cirúrgicas constituem uma categoria principal das infecções hospitalares. O custo anual estimado dessas infecções nos Estados Unidos é de $1,5 bilhão.

Os Critérios de Classificação de Feridas do *National Research Council* (NRC) serviram como base para a recomendação da profilaxia antimicrobiana. Os critérios do NRC consistem em quatro classes (ver Quadro: Critérios de Classificação de Feridas do *National Research Council* [NRC]).

O *Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC) identificou quatro fatores de risco independentes para as infecções de feridas pós-operatórias: operações no abdome, operações que durem mais de duas horas, classificação de ferida contaminada ou suja, e pelo menos três diagnósticos clínicos. Os pacientes com pelo menos dois fatores de risco SENIC submetidos a procedimentos cirúrgicos limpos possuem um risco aumentado de desenvolver infecções de feridas cirúrgicas e devem receber profilaxia com antibióticos.

Os procedimentos cirúrgicos que exigem a utilização de profilaxia antimicrobiana incluem as operações contaminadas e limpas-contaminadas, operações selecionadas, como a cirurgia cardíaca aberta, em que a infecção pós-operatória pode ser

* N. de R.T. O *Pneumocystis jiroveci* é um organismo fúngico encontrado em humanos (o P. carinii infecta animais) que responde a fármacos antiprotozoários.

Critérios de classificação das feridas do *National Research Council* (NRC)

Limpa: Procedimento eletivo, primariamente fechado; tratos respiratório, gastrintestinal, biliar, geniturinário, ou orofaríngeo não penetrados, nenhuma inflamação aguda e nenhuma ruptura na técnica, porcentagem de infecção esperada: ≤ 2%.
Limpa contaminada: Caso urgente ou de emergência que de outra forma seria limpa; abertura eletiva, controlada dos tratos respiratório, gastrintestinal, biliar, ou orofaríngeo; extravasamento mínimo ou ruptura menor na técnica; porcentagem de infecção esperada: ≤ 2%.
Contaminada: Inflamação não purulenta aguda; ruptura maior na técnica ou extravasamento maior de órgão oco, traumatismo penetrante ocorrido há menos de 7 horas; feridas abertas crônicas a serem enxutadas ou cobertas; porcentagem de infecção esperada: cerca de 20%.
Suja: Purulência ou abscesso, percussão pré-operatória dos tratos respiratório, gastrintestinal, biliar ou orofaríngeo; traumatismo penetrante ocorrido há mais de 4 horas; porcentagem de infecção esperada: cerca de 40%.

catastrófica, os procedimentos limpos que envolvem a aplicação de próteses, e qualquer procedimento em um hospedeiro imunocomprometido. A operação deve implicar um risco significativo de infecção no sítio pós-operatório ou causar contaminação bacteriana significativa.

Os princípios gerais da profilaxia cirúrgica antimicrobiana incluem os seguintes:

1. O antibiótico deve ser ativo contra os patógenos de feridas cirúrgicas; deve ser evitada a cobertura desnecessariamente ampla.
2. O antibiótico deve ter eficácia comprovada em estudos clínicos.
3. O antibiótico deve alcançar concentrações maiores que a MIC dos patógenos suspeitados, sendo que essas concentrações devem estar presentes no momento da incisão.
4. O menor curso possível — de modo ideal uma dose única — do antibiótico mais efetivo e menos tóxico deve ser empregado.
5. Os antibióticos de amplo espectro mais modernos devem ser reservados para a terapia das infecções resistentes.
6. Quando todos os outros fatores forem iguais, deve ser utilizado o agente menos dispendioso.

A seleção adequada e a administração da profilaxia antimicrobiana são de grande importância. As indicações comuns para a profilaxia cirúrgica são mostradas na Tabela 51-7. A cefazolina é o agente profilático de escolha para os procedimentos de cabeça e pescoço, gastroduodenais, do trato biliar, ginecológicos e limpos. Os padrões de infecção de ferida locais devem ser considerados quando se seleciona a profilaxia antimicrobiana. A seleção da vancomicina em vez da cefazolina pode ser necessária nos hospitais com altas taxas de infecções por *S. epidermidis* ou *S. aureus* resistente à meticilina. O antibiótico deve estar presente em concentrações adequadas no local operatório antes da incisão e durante todo o procedimento; a dosagem inicial depende do volume

TABELA 51-7 Recomendações para a profilaxia antimicrobiana cirúrgica

Tipo de operação	Patógenos comuns	Fármacos de cscolha
Cardíaca (com esternotomia mediana)	Estafilococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Não cardíaca, torácica	Estafilococos, estreptococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Vascular (abdominal e membro inferior)	Estafilococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Neurocirúrgica (craniotomia)	Estafilococos	Cefazolina
Ortopédica (com inserção de aparelhos)	Estafilococos	Cefazolina
Cabeça e pescoço (com entrada na orofaringe)	*S. aureus*, flora oral	Cefazolina + metronidazol
Gastroduodenal (pacientes de alto risco[1])	*S. aureus*, flora oral, bastonetes Gram-negativos	Cefazolina
Trato biliar (pacientes de alto risco[2])	*S. aureus*, enterococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Colorretal (cirurgia eletiva)	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Eritromicina oral mais neomicina[3]
Colorretal (cirurgia de emergência ou obstrução)	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Cefoxitina, cefotetana ou cefazolina + metronidazol
Apendectomia, não perfurada	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Cefoxitina ou cefazolina + metronidazol
Histerectomia	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios, enterococos, estreptococos do grupo B	Cefazolina ou cefoxitina
Cesariana	Bastonetes Gram-negativos entéricos, enterococos, estreptococos do grupo B	Cefazolina[4]

[1] Procedimentos gástricos para câncer, úlcera, sangramento ou obstrução; obesidade mórbida; supressão da secreção de ácido gástrico.

[2] Idade > 60, colecistite aguda, cirurgia prévia do trato biliar, cálculos do canal comum, icterícia ou diabetes melito.

[3] Em conjunto com a preparação intestinal mecânica.

[4] Administração imediata após o clampeamento do cordão umbilical.

TABELA 51-8 Recomendações para a profilaxia antimicrobiana não cirúrgica

Infecção a ser evitada	Indicação(ões)	Fármaco de escolha	Eficácia
Antraz	Suspeita de exposição	Ciprofloxacino ou doxiciclina	Proposta como efetiva
Cólera	Contatos próximos de um caso	Tetraciclina	Proposta como efetiva
Difteria	Contatos não imunizados	Penicilina ou eritromicina	Proposta como efetiva
Endocardite	Procedimentos dentários, orais ou do trato respiratório superior[1] em pacientes em risco[2]	Amoxicilina ou clindamicina	Proposta como efetiva
Herpes genital simples	Infecção recorrente (≥ 4 episódios por ano)	Aciclovir	Excelente
Infecção perinatal por herpes simples do tipo 2	Mães com HSV primário ou HSV genital recorrente frequente	Aciclovir	Proposta como efetiva
Infecção por estreptococo do grupo B (GBS, de *group B streptococcal*)	Mães com colonização cervical ou vaginal por GBS e seus neonatos com um ou mais dos seguintes: (a) início do trabalho de parto ou ruptura de membranas antes de 37 semanas de gestação, (b) ruptura prolongada das membranas (> 12 horas), (c) febre materna intraparto, (d) história de bacteriúria por GBS durante a gravidez, (e) mães de lactentes que apresentaram doença por GBS precoce ou com uma história de bacteriúria estreptocócica durante a gravidez	Ampicilina ou penicilina	Excelente
Infecção por *Haemophilus influenzae* do tipo B	Contatos próximos de um caso em crianças imunizadas de maneira incompleta (> 48 meses de idade)	Rifampicina	Excelente
Infecção por HIV	Trabalhadores em cuidados de saúde expostos a sangue depois de lesão por punção por agulha	Tenofovir/entricitabina ± lopinavir/ritonavir	Boa
	Mulheres grávidas infectadas pelo HIV que estão com ≥ 14 semanas de gestação; neonatos de mulheres infectadas pelo HIV durante as seis primeiras semanas de vida, começando com 8 a 12 horas depois do nascimento	HAART[3]	Excelente
Influenza A e B	Pacientes geriátricos não vacinados, hospedeiros imunocomprometidos e profissionais de saúde durante surtos	Oseltamivir	Boa
Malária	Viajantes para regiões endêmicas da doença sensível à cloroquina	Cloroquina	Excelente
	Viajantes para regiões endêmicas da doença resistente à cloroquina	Mefloquina, doxiciclina ou atovaquona/proguanila	Excelente
Infecção meningocócica	Contatos próximos de um caso	Rifampicina, ciprofloxacino ou ceftriaxona	Excelente
Complexo *Mycobacterium avium*	Pacientes infectados pelo HIV com contagem de CD4 < 75/μL	Azitromicina, claritromicina ou rifabutina	Excelente
Otite média	Infecção recorrente	Amoxicilina	Boa
Coqueluche	Contatos próximos de um caso	Azitromicina	Excelente
Peste	Contatos próximos de um caso	Tetraciclina	Proposta como efetiva
Pneumococcemia	Crianças com asplenia ou doença falciforme	Penicilina	Excelente
Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP)	Pacientes de alto risco (p. ex., Aids, leucemia, transplante)	Sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona ou atovaquona	Excelente
Febre reumática	História de febre reumática ou cardiopatia reumática conhecida	Penicilina benzatina	Excelente
Toxoplasmose	Pacientes infectados pelo HIV com anticorpo IgG para *Toxoplasma* e contagem CD4 < 100/μL	Sulfametoxazol-trimetoprima	Boa
Tuberculose	Pessoas com testes cutâneos positivos para a tuberculina e um ou mais dos seguintes: (a) infecção por HIV, (b) contatos próximos com infecção por HIV, (b) doença recentemente diagnosticada, (c) conversão recente do teste cutâneo, (d) condições clínicas que aumentam o risco de desenvolver tuberculose, (e) idade < 35 anos	Isoniazida, rifampicina ou pirazinamida	Excelente
Infecções do trato urinário (ITUs)	Infecção recorrente	Sulfametoxazol-trimetoprima	Excelente

[1] A profilaxia é recomendada para os seguintes: procedimentos dentários que envolvem a manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou a perfuração da mucosa oral, bem como procedimentos invasivos do trato respiratório que envolvem a incisão da mucosa respiratória, como a tonsilectomia e a adenoidectomia.
[2] A profilaxia deve ser direcionada para aqueles com os seguintes fatores de risco: prótese cardíaca, endocardite bacteriana prévia, malformações cardíacas congênitas, pacientes de transplante cardíaco que desenvolvem valvulopatia cardíaca.
[3] Terapia antirretroviral altamente ativa. Ver http://www.hivatis.org/ para as diretrizes atualizadas.

de distribuição, dos níveis máximos, da depuração, da ligação proteica e da biodisponibilidade. Os agentes parenterais devem ser administrados durante o intervalo que se inicia 60 minutos antes da incisão; dá-se preferência pela administração até o momento da incisão. Na cesariana, o antibiótico é administrado depois do clampeamento do cordão umbilical. Quando são empregados agentes de ação curta, como a cefoxitina, as doses devem ser repetidas quando o procedimento excede 3 a 4 horas de duração. A profilaxia em dose única é efetiva para a maioria dos procedimentos e resulta em toxicidade e resistência antimicrobiana diminuídas.

A administração inadequada da profilaxia antimicrobiana leva a taxas excessivas de infecção da ferida cirúrgica. Os erros comuns na profilaxia antibiótica incluem a seleção do antibiótico errado, a administração muito precoce ou muito tardia da primeira dose, a falha em repetir as doses durante os procedimentos prolongados, a duração excessiva da profilaxia e o uso inadequado de antibióticos de largo espectro.

Profilaxia não cirúrgica

A profilaxia não cirúrgica inclui a administração de antimicrobianos para evitar a colonização ou a infecção assintomática, bem como a administração de fármacos após a colonização por patógenos ou a inoculação deles, mas antes do desenvolvimento da doença. A profilaxia não cirúrgica está indicada nos indivíduos que apresentam alto risco de exposição temporária a patógenos virulentos selecionados e naqueles com risco aumentado de desenvolvimento de infecção por causa da doença subjacente (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos). A profilaxia é mais efetiva quando direcionada contra organismos que são previsivelmente sensíveis aos agentes antimicrobianos. As indicações comuns e os fármacos para a profilaxia não cirúrgica estão listados na Tabela 51-8.

REFERÊNCIAS

American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388.

Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treat Guidel Med Lett 2009;7:47.

Baddour LM et al.: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. Circulation 2005;111:3167.

Blumberg HM et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603.

Bochner BS et al.: Anaphylaxis. N Engl J Med 1991;324:1785.

Bratzler DW et al.: Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004;38:1706.

Gonzales R et al.: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: Background, specific aims, and methods. Ann Intern Med 2001;134:479.

Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). AIDSinfo April 10, 2009. http://AIDSinfo.nih.gov

Jones RN, Pfaller MA: Bacterial resistance: A worldwide problem. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31:379.

Kaye KS, Kaye D: Antibacterial therapy and newer agents. Infect Dis Clin North Am 2009;23:757.

Mandell LA et al.: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27.

Mazuski JE: Surgical infections. Surg Clin North Am 2009;89:295.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992–June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470.

Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;54 (RR-11):1.

Tunkel AR et al.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267.

Wilson W et al.: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007;116:1736.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O diagnóstico mais provável para este paciente é a meningite por *Streptococcus pneumoniae*, a etiologia bacteriana mais comum de meningite em adultos. As outras etiologias microbiológicas possíveis incluem *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* e bacilos entéricos Gram-negativos. A administração dos antibióticos intravenosos aos quais as cepas locais desses organismos são sensíveis deve ser iniciada, enquanto se aguarda os resultados da cultura e dos testes de sensibilidade. Além disso, o emprego de dexametasona em conjunto com a terapia antimicrobiana apropriada também mostrou reduzir a mortalidade em adultos com meningite pneumocócica.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

52

Fármacos antiprotozoários

Philip J. Rosenthal, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma menina norte-americana de cinco anos de idade apresenta-se com uma história de uma semana de calafrios intermitentes, febre e sudorese. Ela voltou para casa duas semanas mais cedo após sair dos Estados Unidos pela primeira vez para passar três semanas com seus avós na Nigéria. A menina recebeu todas as vacinações infantis habituais, mas nenhum tratamento adicional antes da viagem, pois seus pais costumavam visitar seu país nativo, a Nigéria, sem consequências clínicas. Três dias atrás, a menina foi examinada em uma clínica ambulatorial e diagnosticada com uma síndrome viral. O exame revela uma criança letárgica, com uma temperatura de 39,8ºC e esplenomegalia. Ela não apresenta exantema cutâneo ou linfadenopatia. Os exames laboratoriais iniciais são marcantes para hematócrito de 29,8%, plaquetas de 45.000/mm^3, creatinina de 2,5 mg/dL (220 µmol/L), e transaminases e bilirrubina discretamente elevadas. Um esfregaço sanguíneo mostra formas anelares de *Plasmodium falciparum* com parasitemia de 1,5%. Qual tratamento deve ser iniciado?

MALÁRIA

A malária é a mais importante doença parasitária dos seres humanos e provoca centenas de milhões de casos por ano. Quatro espécies de plasmódio comumente causam a malária humana: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae* e *P. ovale.* Uma quinta espécie, *P. knowlesi*, é primariamente um patógeno de macacos, porém foi recentemente reconhecida como causa da doença, incluindo formas graves, em seres humanos na Ásia. Embora todas as últimas espécies possam provocar doença significativa, o *P. falciparum* é responsável pela maioria das complicações graves e mortes. A resistência medicamentosa é um problema terapêutico importante, mais notadamente com o *P. falciparum*.

CICLO DE VIDA DO PARASITA

Um mosquito anofelino inocula os esporozoítos do plasmódio para iniciar a infecção humana (Figura 52-1). Os esporozoítos circulantes invadem rapidamente as células hepáticas, sendo que esquizontes teciduais no estágio exoeritrocitário amadurecem no fígado. Os merozoítos são subsequentemente liberados a partir do fígado e invadem os eritrócitos. Apenas os parasitas eritrocitários causam doença clínica. Os repetidos ciclos de infecção podem levar à infecção de muitos eritrócitos e à doença grave. Os gametófitos em estágio sexual também se desenvolvem nos eritrócitos antes de serem captados pelos mosquitos, onde eles se desenvolvem em esporozoítos infectantes.

Na infecção por *P. falciparum* e *P. malariae*, apenas um ciclo de invasão das células hepáticas e de multiplicação acontece, sendo que a infecção hepática cessa espontaneamente em menos de quatro semanas. Dessa forma, o tratamento que elimina os parasitas eritrocitários irá curar essas infecções. Na infecção por *P. vivax* e *P. ovale*, um estágio hepático latente, o hipnozoíto, não é erradicado pela maioria dos fármacos, e recidivas subsequentes podem então acontecer depois da terapia direcionada contra os parasitas eritrocitários. A erradicação dos parasitas eritrocitários e hepáticos se faz necessária para curar essas infecções e, em geral, requer dois ou mais fármacos.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

Diversas classes de fármacos antimaláricos estão disponíveis (Tabela 52-1 e Figura 52-2). Os fármacos que eliminam as formas hepáticas latentes ou em desenvolvimento são chamados de **esquizonticidas teciduais**; aqueles que atuam sobre os parasitas eritrocitários são **esquizonticidas sanguíneos**, e aqueles que matam os estágios sexuais e impedem a transmissão para os mosquitos são **gametocidas**. Nenhum agente único disponível pode efetuar com segurança uma **cura radical**, ou seja, eliminar tanto os estágios hepáticos quanto os eritrocitários. Poucos agentes disponíveis são **fármacos profiláticos causais**,

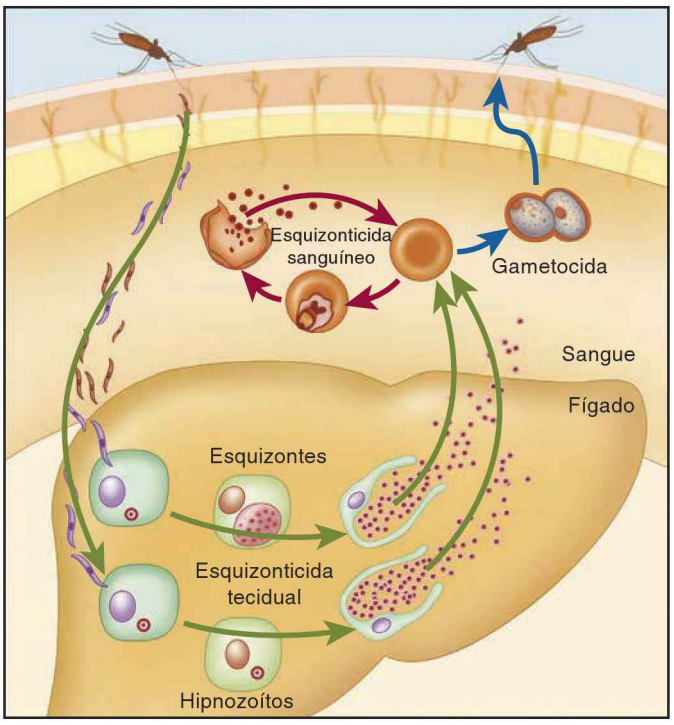


FIGURA 52-1 Ciclo de vida dos parasitas da malária. Apenas o estágio eritrocitário assexuado da infecção causa a malária clínica. Todos os tratamentos antimaláricos efetivos são esquizonticidas sanguíneos que matam esse estágio. (Reproduzida com permissão de Baird JK: Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J M 2005;352:1565.)

isto é, capazes de evitar a infecção eritrocitária. No entanto, todos os agentes quimioprofiláticos efetivos matam os parasitas eritrocitários antes que eles aumentem o suficiente em número para provocar a doença clínica.

QUIMIOPROFILAXIA E TRATAMENTO

Quando os pacientes são aconselhados sobre a prevenção da malária, é primordial enfatizar as medidas que impedem as picadas de mosquito (p. ex., uso de repelentes de inseto, inseticidas e mosquiteiros), pois os parasitas estão cada vez mais resistentes a múltiplos fármacos e nenhum regime quimioprofilático é totalmente protetor. As recomendações atuais dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) incluem o uso de cloroquina para a quimioprofilaxia nas poucas áreas infestadas apenas por parasitas da malária sensíveis à cloroquina (principalmente o Caribe e o oeste do Canal do Panamá na América Central), mefloquina ou atovaquona mais proguanila para a maioria das outras áreas de malária, e doxiciclina para as regiões com uma prevalência muito elevada de malária por *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos (principalmente as regiões fronteiriças da Tailândia) (Tabela 52-2). As recomendações dos CDC devem ser verificadas regularmente (http://www.cdc.gov/malaria), pois podem mudar em resposta aos padrões de resistência mutáveis e à crescente experiência com novos fármacos. Em algumas circunstâncias, pode ser apropriado que os viajantes carreguem suprimentos de fármacos com eles para o caso de desenvolverem uma doença febril quando os cuidados médicos não estão disponíveis. Os regimes para o autotratamento incluem as novas terapias combinadas à base de artemisinina (ver adiante), as quais estão amplamente disponíveis a nível internacional (e, no caso do artemeter mais lumefantrina, nos Estados Unidos); atovaquona mais proguanila; mefloquina e quinina. A maioria das autoridades não recomenda a quimioprofilaxia terminal rotineira com primaquina para erradicar os estágios hepáticos latentes de *P. vivax* e *P. ovale* depois da viagem, porém isso pode ser apropriado em algumas circunstâncias, em especial para viajantes com exposição importante a esses parasitas.

Múltiplos fármacos estão disponíveis para o tratamento da malária nos Estados Unidos (Tabela 52-3). Muitas infecções não *falciparum* e a malária por *P. falciparum* a partir de regiões sem resistência conhecida devem ser tratadas com cloroquina. Para a malária por *P. vivax* a partir de regiões com suspeita de resistência à cloroquina, inclusive Indonésia e Papua Nova Guiné, podem ser empregadas outras terapias efetivas contra a malária por *P. falciparum*. A malária por *P. vivax* e *P. ovale* deve ser subsequentemente tratada com primaquina para erradicar as formas hepáticas. A malária por *P. falciparum* não complicada a partir da maioria das regiões costuma ser tratada com atovaquona mais proguanila ou com quinina oral, porém novas combinações com artemisinina constituem cada vez mais o padrão internacional de cuidados, e uma combinação, artemeter mais lumefantrina, atualmente está disponível nos Estados Unidos. Os outros agentes que costumam ser efetivos contra a malária por *P. falciparum* resistente incluem a mefloquina e a halofantrina, ambas gerando preocupações quanto à toxicidade nas dosagens de tratamento. A malária por *P. falciparum* grave é tratada com artesunato intravenoso, quinidina ou quinina (a quinina intravenosa não está disponível nos Estados Unidos).

CLOROQUINA

A cloroquina tem sido o fármaco de escolha para o tratamento e a quimioprofilaxia da malária desde a década de 1940, mas sua utilidade contra o *P. falciparum* tem sido gravemente comprometida pela resistência medicamentosa. Ela permanece sendo o fármaco de escolha no tratamento do *P. falciparum* sensível e de outras espécies de malária humana.

Química e farmacocinética

A cloroquina é uma 4-aminoquinolona sintética (Figura 52-2) formulada como o sal de fosfato para uso oral. Ela é absorvida rapidamente e quase por completo a partir do trato gastrintestinal, atinge as concentrações plasmáticas máximas em cerca de três horas e se distribui rapidamente para os tecidos. A cloroquina possui um volume de distribuição aparente muito grande de 100 a 1.000 L/kg e é lentamente liberada a partir dos tecidos e metabolizada. Ela é excretada principalmente na urina, com uma meia-vida inicial de 3 a 5 dias, mas com uma meia-vida de eliminação terminal muito mais longa, de 1 a 2 meses.

Ação antimalárica e resistência

Quando não limitada pela resistência, a cloroquina é um esquizonticida altamente eficaz no sangue. Ela também é moderadamente efetiva contra os gametófitos de *P. vivax, P. ovale* e *P. malariae*, mas não contra aqueles de *P. falciparum*. A cloroquina não é ativa contra os parasitas no estágio hepático. Ela provavelmente

TABELA 52-1 Principais fármacos antimaláricos

Fármaco	Classe	Indicação
Cloroquina	4-Aminoquinolina	Tratamento e quimioprofilaxia da infecção por parasitas sensíveis
Amodiaquina[1]	4-Aminoquinolina	Tratamento da infecção por algumas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e em combinação fixa com o artesunato
Piperaquina[1]	Biquinolina	Tratamento da infecção por *P. falciparum* em combinação fixa com a di-hidroartemisinina
Quinina	Quinolina metanol	Tratamento oral e intravenoso[1] das infecções por *P. falciparum*
Quinidina	Quinolina metanol	Terapia intravenosa das infecções graves por *P. falciparum*
Mefloquina	Quinolina metanol	Quimioprofilaxia e tratamento das infecções por *P. falciparum*
Primaquina	8-Aminoquinolina	Cura radical e profilaxia terminal das infecções por *P. vivax* e *P. ovale*; quimioprofilaxia alternativa para todas as espécies
Sulfadoxina-pirimetamina	Combinação de antagonistas do folato	Tratamento das infecções por algum *P. falciparum* resistente à cloroquina, inclusive em combinação com o artesunato; terapia preventiva intermitente nas regiões endêmicas
Atovaquona-proguanila	Combinação de quinina--antagonista do folato	Tratamento e quimioprofilaxia da infecção por *P. falciparum*
Doxiciclina	Tetraciclina	Tratamento (com quinina) das infecções por *P. falciparum;* quimioprofilaxia
Halofantrina[1]	Fenantreno metanol	Tratamento das infecções por *P. falciparum*
Lumefantrina[2]	Amil álcool	Tratamento da malária por *P. falciparum* em combinação fixa com o artemether
Artemisininas (artesunato, artemether,[2] di-idroartemisinina[1])	Endoperóxidos da sesquiterpeno lactona	Tratamento das infecções por *P. falciparum*; terapias combinadas orais para a doença não complicada; artesunato intravenoso para a doença grave

[1] Não disponível nos Estados Unidos.

[2] Disponível nos Estados Unidos apenas como combinação fixa.

age ao se concentrar nos vacúolos alimentares do parasita, impedindo a biocristalização do produto de clivagem da hemoglobina, heme, em hemozoína e, assim, provocando a toxicidade para o parasita em virtude do acúmulo do heme livre.

A resistência à cloroquina é muito comum hoje entre as cepas de *P. falciparum* e incomum, porém crescente, para o *P. vivax*. No *P. falciparum*, as mutações em um suposto transportador, PfCRT, correlacionaram-se com a resistência. A resistência à cloroquina pode ser revertida por determinados agentes, incluindo verapamil, desipramina e clorfeniramina, porém o valor clínico dos fármacos reversores da resistência não está estabelecido.

Usos clínicos

A. Tratamento

A cloroquina é o fármaco de escolha no tratamento da malária por *P. falciparum* e não *falciparum* sensíveis. Ela termina rapidamente a febre (em 24 a 48 horas) e depura a parasitemia (em 48 a 72 horas) provocada por parasitas sensíveis. A cloroquina ainda é utilizada para tratar a malária por *P. falciparum* em algumas regiões com resistência disseminada, em particular na maior parte da África, devido a sua segurança, baixo custo, propriedades antitérmicas e atividade parcial, porém o uso continuado para essa finalidade é desencorajado, em especial nos indivíduos não imunes. A cloroquina foi substituída por outros fármacos, principalmente terapias combinadas à base de artemisinina, como a terapia padronizada para tratar a malária falcípara na maioria dos países endêmicos. Ela não elimina as formas hepáticas latentes do *P. vivax* e do *P. ovale*; por esse motivo, a primaquina deve ser acrescentada para a cura radical dessas espécies.

B. Quimioprofilaxia

A cloroquina é o agente quimioprofilático preferido nas regiões com maláricas sem malária por *P. falciparum* resistente. A erradicação do *P. vivax* e do *P. ovale* requer uma série de primaquina para depurar os estágios hepáticos.

C. Abscesso hepático amebiano

A cloroquina alcança elevadas concentrações hepáticas e pode ser usada para os abscessos hepáticos que falham perante a terapia inicial com metronidazol (ver adiante).

Efeitos colaterais

A cloroquina costuma ser muito bem tolerada, mesmo com o uso prolongado. O prurido é comum, principalmente nos africanos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, anorexia, mal-estar, turvação da visão e urticária são raros. A dose depois das refeições pode reduzir alguns efeitos colaterais. As reações raras incluem hemólise nas pessoas deficientes de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), comprometimento auditivo, confusão, psicose, convulsões, agranulocitose, dermatite esfoliativa, alopecia, embranquiçamento dos cabelos, hipotensão e alterações eletrocardiográficas (alargamento do QRS, anormalidades da onda T). A administração a longo prazo de altas doses de cloroquina para doenças reumatológicas (ver Capítulo 36) pode resultar em ototoxicidade

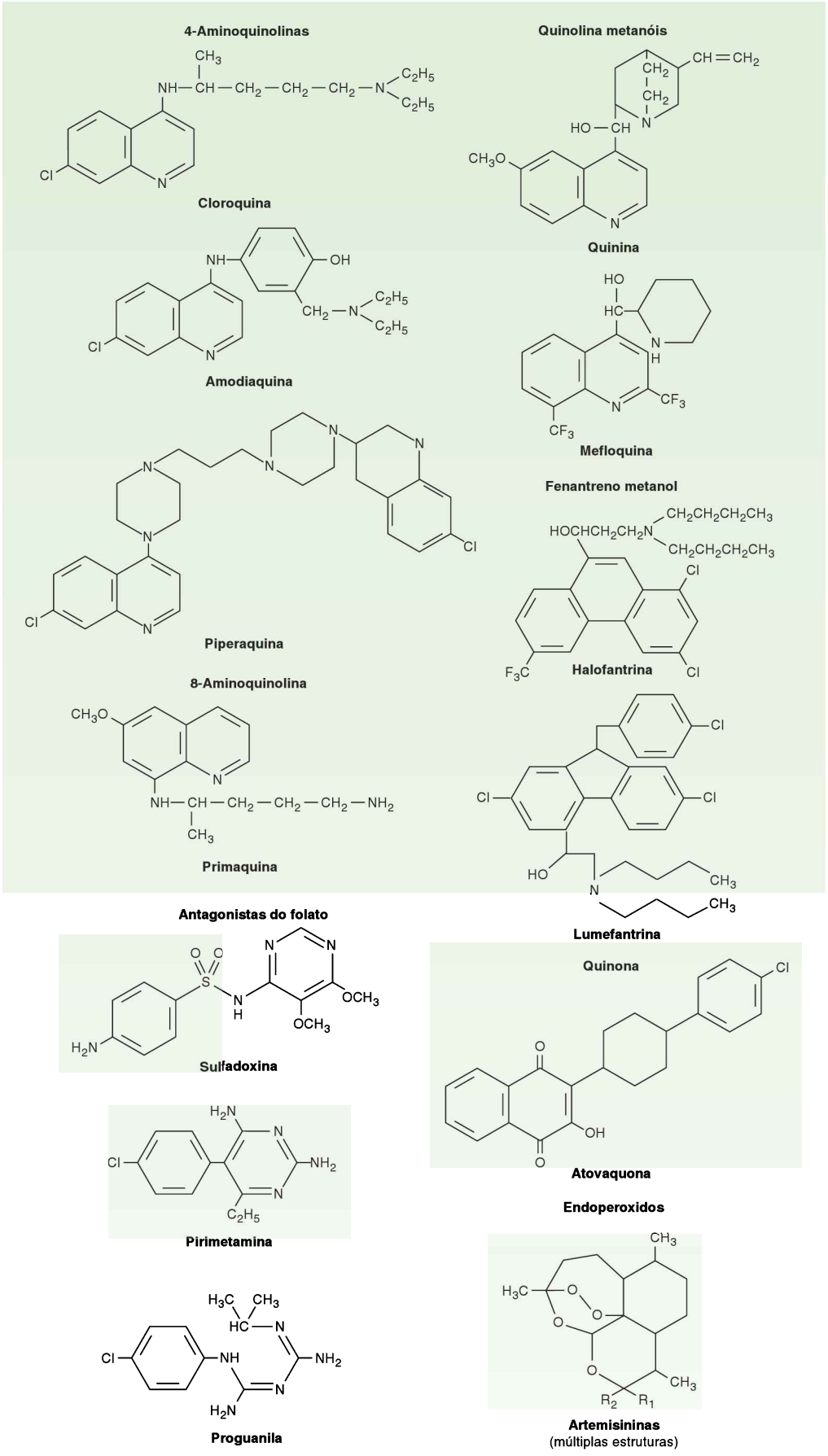


FIGURA 52-2 Fórmulas estruturais dos fármacos antimaláricos.

TABELA 52-2 Fármacos para a prevenção da malária em viajantes[1]

Fármaco	Indicação[2]	Dosagem no adulto[3]
Cloroquina	Regiões sem *P. falciparum* resistente	500 mg por semana
Atovaquona mais proguanila	Regiões com *P. falciparum* resistente à cloroquina	1 comprimido (250 mg de atovaquona/100 mg de proguanila) por dia
Mefloquina	Regiões com *P. falciparum* resistente à cloroquina	250 mg por semana
Doxiciclina	Regiões com *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos	100 mg diários
Primaquina[4]	Profilaxia terminal das infecções por *P, vivax* e *P. ovale*; alternativa para a prevenção primária	52,6 (30 mg de base) por dia durante 14 dias depois da viagem; para prevenção primária, 52,6 mg (30 mg de base) por dia

[1] As recomendações podem mudar, pois a resistência a todos os fármacos disponíveis está aumentando. Ver texto para informações adicionais sobre toxicidades e precauções. Para detalhes adicionais e dosagem pediátrica, ver diretrizes dos CDC (http://www.cdc.gov). Os viajantes para regiões distantes devem considerar o transporte da terapia efetiva (ver texto) para uso em caso de desenvolvimento de uma doença febril e impossibilidade de acesso rápido aos cuidados médicos.

[2] As regiões sem *P. falciparum* resistente à cloroquina são o oeste do Canal do Panamá na América Central, o Haiti, a República Dominicana, o Egito e a maioria dos países com malária no Oriente Médio. A atovaquona mais proguanila ou a mefloquina atualmente são recomendados para as outras regiões de malária, com exceção das regiões fronteiriças da Tailândia, onde se recomenda a doxiciclina.

[3] Para os fármacos diferentes da primaquina, deve-se começar a administração 1 a 2 semanas antes da partida (exceto dois dias antes para a doxiciclina e a atovaquona mais proguanila) e continuar por quatro semanas depois de sair da região endêmica (exceto uma semana para atovaquona mais proguanila). Todas as dosagens se referem aos sais.

[4] Deve ser realizada triagem para a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase antes do uso da primaquina.

TABELA 52-3 Tratamento da malária

Quadro clínico	Terapia medicamentosa[1]	Fármacos alternativos
Infecções por *P. falciparum* sensível à cloroquina e *P. malariae*	Fosfato de cloroquina, 1 g, seguido por 500 mg com 6, 24 e 48 horas *ou* Fosfato de cloroquina, 1 g com 0 e 24 horas, depois 0,5 g com 48 horas	
Infecções por *P. vivax* e *P. ovale*	Cloroquina (idêntico ao anterior), depois (quando com G6PD normal) primaquina, 52,6 mg (30 mg de base) por 14 dias	Para infecções originárias da Indonésia, Papua Nova Guiné e outras regiões com suspeita de resistência: as terapias listadas para infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina não complicadas mais primaquina
Infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina não complicadas	Coartem (artemether, 20 mg, mais lumefantrina, 120 mg), quatro comprimidos, duas vezes ao dia durante três dias	Atovaquona mais proguanila, 4 comprimidos (total de 1 g de atovaquona, 400 mg de proguanila) diariamente durante 3 dias *ou* Mefloquina, 15 mg/kg, uma vez, ou 750 mg, depois 500 mg em 6-8 horas *ou* Sulfato de quinina, 650 mg, 3 vezes/dia por 3 dias, mais doxiciclina, 100 mg, 2 vezes/dia durante 7 dias, ou clindamicina, 600 mg, 2 vezes/dia durante 7 dias *ou* outros regimes combinados à base de artemisinina (ver Tabela 52-4)
Infecções graves ou complicadas por *P. falciparum*	Artesunato,[2] 2,4 mg/kg IV, a cada 12 horas durante um dia, depois diariamente por mais dois dias; seguir com série oral por 7 dias com doxiciclina ou clindamicina, ou série de tratamento plena de Artemeter mais lumefantrina, atovaquona mais proguanila ou mefloquina *ou* Gluconato de quinidina,[4,5] 10 mg/kg IV durante 1-2 horas, depois 0,02 mg/kg IV/min *ou* Gluconato de quinidina[4,5], 15 mg/kg IV durante 4 horas, depois 7,5 mg/kg IV durante 4 horas a cada 8 horas	Artemeter,[3] 3,2 mg/kg IM, depois 1,6/kg/dia IM; seguir com terapia oral idêntica para o artesunato *ou* Dicloridrato de quinina,[3-5] 20 mg/kg IV, depois 10 mg/kg a cada 8 horas

[1] Todas as dosagens são orais e se referem aos sais, a menos que indicado o contrário. Ver texto para informações adicionais sobre todos os agentes, inclusive toxicidades e precauções. Ver diretrizes dos CDC (http://www.cdc.gov) para informações adicionais e para as dosagens pediátricas.

[2] Disponível nos Estados Unidos apenas em uma base de pesquisa pelos CDC (www.cdc.gov).

[3] Não disponível nos Estados Unidos.

[4] A monitoração cardíaca deve estar em ação durante a administração intravenosa da quinidina ou da quinina intravenosa. Mudar para um regime oral logo que o paciente puder tolerar.

[5] Evitar as doses de ataque nas pessoas que tiverem recebido quinina, quinidina ou mefloquina nas últimas 24 horas.

G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase.

irreversível, retinopatia, miopatia e neuropatia periférica. Essas anormalidades raramente ou nunca são observadas com a quimioprofilaxia de dose padronizada semanal, mesmo quando administrada por períodos prolongados. As grandes injeções intramusculares ou as infusões intravenosas rápidas de cloridrato de cloroquina podem resultar em grave hipotensão e parada respiratória e cardíaca. A administração parenteral de cloroquina deve ser evitada, porém, quando outros fármacos não estiverem disponíveis para uso parenteral, ela deve ser infundida de forma lenta.

Contraindicações e precauções

A cloroquina está contraindicada nos pacientes com psoríase ou porfiria, nos quais pode precipitar crises agudas dessas doenças. Em geral, ela não deve ser utilizada naqueles casos com anormalidades retinianas ou do campo visual ou miopatia. A cloroquina deve ser usada com cautela nos pacientes com uma história de doença hepática ou transtornos neurológicos ou hematológicos. O agente antidiarreico caulim e os antiácidos com cálcio e magnésio interferem com a absorção da cloroquina e não devem ser administrados ao mesmo tempo com o fármaco. A cloroquina é considerada segura na gravidez e para crianças jovens.

TABELA 52-4 Recomendações da OMS para o tratamento da malária por *P. falciparum*

Regime	Notas
Artemeter-lumefantrina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em muitos países; aprovado nos Estados Unidos
Artesunato-amodiaquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em muitos países africanos
Artesunato-mefloquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em regiões do Sudeste da Ásia e da América do Sul
Di-hidroartemisinina--piperaquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em alguns países no sudeste da Ásia
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Terapia de primeira linha em alguns países, mas com eficácia menor que a observada com outros regimes na maioria das regiões

World Health Organization: Guidelines for the Treatment of Malaria, World Health Organization, Geneva, 2010.

OUTRAS QUINOLINAS

A amodiaquina está intimamente relacionada com a cloroquina, sendo provável que compartilhe mecanismos de ação e resistência com esse fármaco. A amodiaquina tem sido amplamente utilizada para tratar a malária por causa de seu baixo custo, da toxicidade limitada e, em algumas regiões, da eficácia contra as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Os relatos de toxicidade da amodiaquina, inclusive agranulocitose, anemia aplástica e hepatotoxicidade, limitaram o uso do fármaco nos últimos anos. Contudo, a reavaliação recente demonstrou que a toxicidade grave a partir da amodiaquina é rara, sendo que ela pode ser utilizada como um substituto para a cloroquina nas regiões com altas taxas de resistência, mas com recursos limitados. O uso atual mais importante da amodiaquina é na terapia combinada. A Organização Mundial de Saúde (OMS) lista a amodiaquina mais o artesunato como uma terapia recomendada para a malária por *P. falciparum* nas regiões com resistência aos fármacos mais antigos (Tabela 52-4). Atualmente, essa combinação está disponível como um comprimido único e é a terapia de primeira linha para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada em muitos países na África. Outra combinação, amodiaquina mais sulfadoxina-pirimetamina, permanece sendo considerada razoavelmente efetiva para o tratamento da malária por *P. falciparum* em muitas regiões com alguma resistência aos fármacos individuais, e é o tratamento alternativo preferido quando as terapias com artemisinina não estão disponíveis. É melhor evitar a quimioprofilaxia com amodiaquina por causa de sua aparente toxicidade aumentada com o uso a longo prazo.

A piperaquina é uma biquinolina que foi amplamente utilizada para tratar a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina na China nos anos de 1970 a 1980, mas seu uso diminuiu depois que a resistência se tornou ampla. Recentemente, a piperaquina foi combinada com a di-idroartemisinina em comprimidos formulados em conjunto que mostraram excelente eficácia e segurança para o tratamento da malária por *P. falciparum*, sem aparente resistência medicamentosa. A piperaquina possui uma meia-vida mais longa (~28 dias) que a amodiaquina (~14 dias), a mefloquina (~14 dias) ou a lumefantrina (~4 dias), levando a um maior período de profilaxia pós-tratamento com di-hidroartemisinina-piperaquina que com outras combinações importantes à base de artemisinina; esse aspecto deve ser particularmente vantajoso nas regiões de alta transmissão. A di-hidroartemisinina-piperaquina hoje é a terapia de primeira linha para o tratamento da malária sem complicações no Vietnã.

ARTEMISININA E SEUS DERIVADOS

A artemisinina (**qinghaosu**) é um endoperóxido lactônico sesquiterpeno (Figura 52-2), o componente ativo de um medicamento à base de ervas que tem sido utilizado como um antitérmico na China durante mais de 2.000 anos. A artemisinina é insolúvel e somente pode ser utilizada por via oral. Os análogos foram sintetizados para aumentar a solubilidade e melhorar a eficácia antimalárica. Os mais importantes desses análogos são o **artesunato** (hidrossolúvel; útil para a administração oral, intravenosa, intramuscular e retal), o **artemeter** (lipossolúvel; útil para a administração oral, intramuscular e retal) e a **di-hidroartemisinina** (hidrossolúvel; útil para a administração oral).

Química e farmacocinética

A artemisinina e seus análogos são absorvidos de forma rápida, com os níveis plasmáticos máximos acontecendo em 1 a 2 horas e meias-vidas de 1 a 3 horas depois da administração oral. A artemisinina, o artesunato e o artemether são rapidamente metabolizados até o metabólito ativo di-hidroartemisinina. Os níveis medicamentosos parecem diminuir depois de vários dias de terapia.

Ação antimalárica e resistência

Atualmente, as artemisininas estão amplamente distribuídas por todo o mundo. No entanto, a monoterapia com artemisinina para o tratamento da malária não complicada é fortemente desencorajada. Em vez da monoterapia, são recomendadas as terapias combinadas à base de artemisinina com formulação conjunta para melhorar a eficácia e evitar a seleção de parasitas resistentes à artemisinina. O regime de combinação oral artemisinina-lumefantrina foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2009, podendo ser considerado a nova terapia de primeira linha nos Estados Unidos para a malária por *P. falciparum* não complicada, embora o fármaco possa não estar amplamente disponível. O artesunato intravenoso foi disponibilizado pelos CDC em 2007; seu uso pode ser iniciado por contato com os CDC, que liberarão o fármaco para as indicações apropriadas (malária por *P. falciparum* com sinais de doença grave ou incapacidade de tomar medicações orais) a partir dos estoques armazenados nos Estados Unidos.

A artemisinina e seus análogos são esquizonticidas com ação sanguínea muito rápida contra todos os parasitas da malária humana. As artemisininas não têm efeito sobre os estágios hepáticos. A atividade antimalárica das artemisininas pode resultar da produção de radicais livres que sucedem a clivagem da ponte de endoperóxido da artemisinina catalisada por ferro no vacúolo alimentar do parasita ou a partir da inibição da cálcio-ATPase parasitária. A resistência à artemisinina ainda não constitui um problema importante, mas foram recentemente descritos isolados de *P. falciparum* com sensibilidade *in vitro* diminuída para o artemeter. Além disso, as taxas crescentes de falha de tratamento e os aumentos nos tempos de depuração do parasita depois do uso de artesunato ou de artesunato-mefloquina em regiões do Camboja podem ser os sinais iniciais de uma diminuição preocupante na eficácia do artesunato.

Usos clínicos

A terapia combinada à base de artemisinina atualmente é o padrão para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada em quase todas as regiões endêmicas para a malária por *P. falciparum*. Esses regimes foram desenvolvidos porque as meias-vidas plasmáticas curtas da artemisinina levaram a taxas de recidiva inaceitavelmente altas depois da terapia de curta duração, as quais foram revertidas pela inclusão de fármaco de ação mais prolongada. A terapia combinada também ajuda a proteger contra a seleção de resistência à artemisinina. No entanto, com o término da dose depois de três dias, os componentes da artemisinina são rapidamente eliminados e, dessa maneira, a seleção da resistência aos fármacos auxiliares é preocupante.

A OMS recomenda cinco combinações à base de artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada (Tabela 52-4). Uma delas, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, não é recomendada em muitas regiões devido a níveis inaceitáveis de resistência à sulfadoxina-pirimetamina, mas constitui a terapia de primeira linha em alguns países na Ásia, na América do Sul e no Norte da África. Os outros quatro regimes recomendados estão, no momento, igualmente disponíveis como formulações combinadas, embora os padrões de fabricação possam variar. O artesunato-mefloquina é altamente efetivo no sudoeste da Ásia, onde a resistência a muitos antimaláricos é comum; esta é a terapia de primeira linha em alguns países no sudeste da Ásia e na América do Sul. Esse regime é menos prático para outras regiões, principalmente a África, por causa de seu custo relativamente alto e da tolerabilidade ruim. O artesunato-amodiaquina ou o artemeter-lumefantrina constituem hoje o tratamento preconizado para a malária por *P. falciparum* não complicada na maioria dos países na África e em alguns países endêmicos em outros continentes. A di-idroartemisinina-piperaquina é um regime mais moderno que mostrou excelente eficácia; esta é a terapia de primeira linha para a malária por *P. falciparum* no Vietnã.

A eficácia relativa e a segurança das terapias combinadas à base de artemisinina estão atualmente passando por investigação ativa. Em geral, os regimes principais são altamente eficazes, seguros e bem tolerados, constituindo o novo padrão de cuidados para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada.

As artemisininas também estão mostrando ter eficácia duradoura no tratamento da malária por *P. falciparum* complicada. Grandes estudos randomizados e metanálises demonstraram que o artemeter intramuscular possui eficácia equivalente à da quinina e que o artemeter intravenoso é superior à quinina intravenosa em relação ao tempo de depuração do parasita e — ainda mais importante — à sobrevida do paciente. O artesunato intravenoso também possui um perfil de efeitos colaterais superior em comparação com aquele da quinina ou da quinidina intravenosa. Dessa maneira, o artesunato intravenoso provavelmente substituirá a quinina como o padrão de cuidados para o tratamento da malária por *P. falciparum* grave, embora ainda não esteja amplamente disponível em muitas regiões. O artesunato e o artemeter também foram efetivos no tratamento da malária grave quando administrados por via retal, propiciando uma modalidade de tratamento valiosa quando a terapia parenteral não estiver disponível.

Efeitos colaterais e precauções

Em geral, as artemisininas são muito bem toleradas. Os efeitos colaterais mais comumente reportados são náuseas, vômitos, diarreia e tontura, sendo que com frequência podem ser gerados pela malária subjacente em vez dos fármacos. As raras toxicidades graves incluem neutropenia, anemia, hemólise, enzimas hepáticas elevadas e reações alérgicas. A neurotoxicidade irreversível foi percebida em animais, mas apenas depois de doses muito superiores àquelas empregadas para tratar a malária. As artemisininas foram embriotóxicas nos estudos em animais, mas as taxas de anormalidades congênitas, natimortos e abortos não foram elevadas, em comparação com aquelas dos controles, nas mulheres que receberam artemisininas durante a gestação. Com base nessa informação e no risco significativo de malária durante a gravidez, a OMS recomenda terapias combinadas à base de artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação, artemisinina ou quinina intravenosa para o tratamento da malária grave durante o primeiro trimestre, e artesunato intravenoso para o tratamento da malária grave durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez.

QUININA E QUINIDINA

A quinina e a quinidina permanecem como terapias importantes para a malária por *P. falciparum* — principalmente a doença grave — embora a toxicidade possa complicar a terapia. A resistência à quinina é rara, mas pode estar aumentando.

Química e farmacocinética

A quinina é derivada da casca da árvore cinchona, um remédio tradicional para as febres intermitentes originário da América do Sul. O alcaloide quinina foi purificado a partir da casca em 1820 e tem sido utilizado no tratamento e na prevenção da malária desde então. A quinidina, um estereoisômero dextrorrotatório da quinina, é no mínimo tão efetiva quanto a quinina parenteral no tratamento da malária por *P. falciparum* grave. Depois da administração oral, a quinina é rapidamente absorvida, alcança os níveis plasmáticos máximos em 1 a 3 horas e se distribui amplamente nos tecidos orgânicos. O uso de uma dose de ataque na malária grave permite a obtenção de níveis máximos em algumas horas. A farmacocinética da quinina varia entre as populações. Os indivíduos com malária desenvolvem níveis plasmáticos mais elevados do fármaco que os controles saudáveis, mas a toxicidade não está aumentada, aparentemente por causa do aumento da ligação proteica. A meia-vida da quinina também é mais longa naqueles indivíduos com malária grave (18 horas) que nos controles saudáveis (11 horas). A quinidina apresenta uma meia-vida mais curta que a quinina, em grande parte como resultado da ligação proteica diminuída. A quinina é metabolizada principalmente no fígado e excretada na urina.

Ação antimalárica e resistência

A quinina é um esquizonticida altamente efetivo no sangue e de ação rápida contra as quatro espécies de parasitas da malária humana. O fármaco é gametocida contra o *P. vivax* e o *P. ovale*, mas não contra o *P. falciparum*. A quinina não é ativa contra os parasitas em estágio hepático, e seu mecanismo de ação é desconhecido.

A crescente resistência *in vitro* dos parasitas a partir de inúmeras regiões sugere que a resistência à quinina será um problema cada vez maior. A resistência à quinina já é comum em algumas regiões do Sudeste da Ásia, principalmente nas regiões fronteiriças da Tailândia, onde o fármaco pode falhar quando utilizado isoladamente para tratar a malária por *P. falciparum*. No entanto, a quinina ainda propicia pelo menos um efeito terapêutico parcial na maioria dos pacientes.

Usos clínicos

A. Tratamento parenteral da malária por *falciparum* grave

Durante muitos anos, o dicloridrato de quinina ou o gluconato de quinidina foram o tratamento de escolha para a malária por *P. falciparum* grave, embora o artesunato intravenoso atualmente proporcione uma alternativa para essa indicação. A quinina pode ser administrada de forma lenta por via intravenosa ou, em uma solução diluída, por via intramuscular, mas as preparações parenterais desse fármaco não estão disponíveis nos Estados Unidos. A quinidina tem sido a terapia padronizada nos Estados Unidos para o tratamento parenteral da malária por *P. falciparum* grave. O fármaco pode ser administrado em doses divididas ou por infusão intravenosa contínua; o tratamento deve começar com uma dose de ataque para alcançar rapidamente as concentrações plasmáticas efetivas. Por causa de sua toxicidade cardíaca e da relativa imprevisibilidade de sua farmacocinética, a quinidina intravenosa deve ser administrada lentamente com monitoração cardíaca. A terapia deve ser modificada para um agente oral efetivo logo que o paciente tenha melhorado e possa tolerar os fármacos orais.

B. Tratamento oral da malária por *falciparum*

O sulfato de quinina consiste na terapia apropriada para a malária por *P. falciparum* não complicada, exceto quando a infecção foi transmitida em uma região sem malária resistente à cloroquina documentada. A quinina costuma ser utilizada com um segundo fármaco (mais frequentemente doxiciclina ou, em crianças, clindamicina) para encurtar a duração de seu uso (comumente até três dias) e limitar a toxicidade. A quinina é menos efetiva que a cloroquina contra outras malárias humanas e é mais tóxica. Por conseguinte, ela não é empregada para tratar infecções por esses parasitas.

C. Quimioprofilaxia da malária

A quinina geralmente não é utilizada na quimioprofilaxia devido a sua toxicidade, embora uma dose diária de 325 mg seja efetiva.

D. Babesiose

A quinina é a terapia de primeira linha, em combinação com a clindamicina, no tratamento da infecção pela *Babesia microti* ou de outras infecções babesiais humanas.

Efeitos colaterais

As dosagens terapêuticas da quinina e da quinidina comumente causam zumbido, cefaleia, náuseas, tontura, rubor e distúrbios visuais, uma constelação de sintomas denominada **cinchonismo**. Os sintomas brandos do cinchonismo não indicam a interrupção da terapia. Os achados mais graves, frequentemente depois da terapia prolongada, incluem anormalidades visuais e auditivas mais acentuadas, vômitos, diarreia e dor abdominal. As reações de hipersensibilidade incluem exantemas cutâneos, urticária, angioedema e broncospasmo. As anormalidades hematológicas incluem hemólise (principalmente com deficiência de G6PD), leucopenia, agranulocitose e trombocitopenia. As doses terapêuticas podem provocar hipoglicemia pela estimulação da liberação de insulina; esse é um problema particular nas infecções graves e nas pacientes grávidas, que apresentam sensibilidade aumentada à insulina. A quinina pode estimular as contrações uterinas, em especial no terceiro trimestre. No entanto, esse efeito é brando, e a quinina e a quinidina permanecem como os fármacos de escolha para a malária por *P. falciparum* grave mesmo durante a gravidez. As infusões intravenosas desses fármacos podem causar tromboflebite.

A hipotensão grave pode suceder às infusões intravenosas muito rápidas de quinina ou quinidina. As anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QT) são bastante comuns com a quinidina intravenosa, mas as arritmias perigosas são raras quando o fármaco é administrado da forma adequada em um ambiente monitorado.

A **febre hemoglobinúrica** é uma doença grave e rara que inclui hemólise acentuada e hemoglobinúria no quadro da terapia com quinina para a malária. Ela parece ocorrer devido a uma reação de hipersensibilidade ao medicamento, embora sua patogenia seja incerta.

Contraindicações e precauções

A quinina (ou quinidina) deve ser interrompida quando os sinais de cinchonismo grave, hemólise ou hipersensibilidade acontecerem. Ela deve ser evitada, quando possível, nos pacientes com problemas visuais ou auditivos subjacentes, devendo ser utilizada com grande cautela naqueles com anormalidades cardíacas subjacentes. A quinina não deve ser fornecida

ao mesmo tempo com mefloquina e deve ser usada com cautela em um paciente com malária que tenha recebido quimioprofilaxia anterior com mefloquina. A absorção pode ser bloqueada por antiácidos com alumínio. A quinina pode elevar os níveis plasmáticos da varfarina e da digoxina. A dosagem deve ser reduzida na insuficiência renal.

MEFLOQUINA

A mefloquina é uma terapia efetiva para muitas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e contra outras espécies. Embora a toxicidade constitua uma preocupação, a mefloquina é um dos fármacos quimioprofiláticos recomendados para uso na maioria das regiões endêmicas para a malária com cepas resistentes à cloroquina.

Química e farmacocinética

O cloridrato de mefloquina é uma 4-quinolina metanol sintética quimicamente correlacionada com a quinina. A mefloquina somente pode ser administrada por via oral, pois ocorre irritação local grave com o uso parenteral. Ela é bem absorvida, sendo que as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em cerca de 18 horas. A mefloquina se liga intensamente às proteínas, distribui-se de maneira extensa nos tecidos e é eliminada lentamente, permitindo um regime de tratamento de dose única. A meia-vida de eliminação terminal é de cerca de 20 dias, permitindo a dosagem semanal para a quimioprofilaxia. Com a dose semanal, os níveis medicamentosos em equilíbrio são alcançados durante inúmeras semanas; esse intervalo pode ser encurtado para quatro dias ao se iniciar uma série com três doses diárias consecutivas de 250 mg, embora esta não seja a prática preconizada. A mefloquina e os metabólitos ácidos do fármaco são lentamente excretados, principalmente nas fezes. O fármaco pode ser detectado por meses no sangue depois do término da terapia.

Ação antimalárica e resistência

A mefloquina possui forte atividade esquizonticida sanguínea contra o *P. falciparum* e o *P. vivax*, mas não é ativa contra os estágios hepáticos ou gametófitos. O mecanismo de ação é desconhecido. A resistência esporádica à mefloquina foi reportada a partir de muitas regiões. No momento, a resistência parece ser incomum, exceto nas regiões do sudeste da Ásia com altas taxas de resistência a múltiplos fármacos (principalmente nas regiões fronteiriças da Tailândia). A resistência à mefloquina parece estar associada com a resistência à quinina e à halofantrina, mas não com a resistência à cloroquina.

Usos clínicos

A. Quimioprofilaxia

A mefloquina é efetiva na profilaxia contra a maioria das cepas de *P. falciparum* e, provavelmente, contra todas as outras espécies de malária humana. Portanto, está entre os fármacos recomendados pelos CDC para a quimioprofilaxia em todas as regiões com malária, exceto naquelas sem resistência à cloroquina (onde a cloroquina é preferida) e em algumas áreas rurais do sudeste da Ásia com uma elevada prevalência de resistência à mefloquina. Da mesma forma que ocorre com a cloroquina, a erradicação do *P. vivax* e do *P. ovale* requer uma série de primaquina.

B. Tratamento

A mefloquina é efetiva no tratamento da maioria dos casos de malária por *P. falciparum*. O fármaco não é apropriado para tratar indivíduos com malária grave ou complicada, pois a quinina, a quinidina e a artemisina exibem atividade mais rápida e a resistência medicamentosa é menos provável com esses agentes. A combinação de artesunato mais mefloquina mostrou excelente eficácia antimalárica nas regiões do sudeste da Ásia com alguma resistência à mefloquina, sendo que, atualmente, esse regime é uma das terapias combinadas recomendadas pela OMS para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada (Tabela 52-4). O artesunato-mefloquina é a terapia de primeira linha para a malária não complicada em inúmeros países na Ásia e na América do Sul.

Efeitos colaterais

A dosagem semanal com mefloquina para a quimioprofilaxia pode causar náuseas, vômitos, tontura, transtornos do sono e de comportamento, dor epigástrica, diarreia, dor abdominal, cefaleia, exantema e vertigem. As reações neuropsiquiátricas receberam grande parte da publicidade, mas, apesar dos relatos frequentemente anedóticos de convulsões e psicose, inúmeros estudos demonstraram que a frequência de efeitos colaterais graves a partir da mefloquina não é maior que aquela com outros regimes quimioprofiláticos antimaláricos comuns. Foram reportadas leucocitose, trombocitopenia e elevações das aminotransferases.

Os últimos efeitos colaterais são muito comuns com as dosagens mais elevadas necessárias para o tratamento. Esses efeitos podem ser diminuídos ao se administrar o fármaco em duas doses com intervalo de 6 a 8 horas. A incidência de sintomas neuropsiquiátricos parece ser aproximadamente dez vezes mais comum que com a dosagem quimioprofilática, sendo relatada frequência de ampla variação de até cerca de 50%. As toxicidades neuropsiquiátricas graves (depressão, confusão, psicose aguda ou convulsões) foram reportadas em menos de 1 em 1.000 tratamentos, mas alguns especialistas acreditam que essas toxicidades sejam, na realidade, mais comuns. A mefloquina também pode alterar a condução cardíaca, tendo sido relatadas arritmias e bradicardia.

Contraindicações e precauções

A mefloquina está contraindicada em um paciente com uma história de epilepsia, transtornos psiquiátricos, arritmia, defeitos da condução cardíaca ou que seja sensível a fármacos correlatos. Ela não deve ser administrada ao mesmo tempo com quinina, quinidina ou halofantrina, sendo exigida cautela quando a quinina ou a quinidina é empregada para tratar a malária depois da quimioprofilaxia com mefloquina. Os riscos teóricos da mefloquina devem ser avaliados de acordo com o risco de contrair malária por *P. falciparum*. Os CDC não advertem mais contra o uso da mefloquina nos pacientes que recebem antagonistas do receptor β-adrenérgico. A mefloquina atualmente também é considerada segura em crianças jovens. Os dados disponíveis sugerem que ela seja segura durante toda a gravidez, embora a experiência no primeiro trimestre seja limitada. Uma antiga recomendação para evitar o uso da mefloquina naqueles que precisam das habilidades motoras finas (p. ex., pilotos de avião) é controversa. A quimioprofilaxia com mefloquina deve ser interrompida quando se desenvolvem sintomas neuropsiquiátricos significativos.

PRIMAQUINA

A primaquina é o fármaco de escolha para a erradicação das formas hepáticas latentes de *P. vivax* e *P. ovale*, podendo também ser empregada para a quimioprofilaxia contra todas as espécies de malária.

Química e farmacocinética

O fosfato de primaquina é uma 8-aminoquinolina sintética (Figura 52-2). O fármaco é bem absorvido por via oral, alcançando os níveis plasmáticos máximos em 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática é de 3 a 8 horas. A primaquina se distribui amplamente nos tecidos, mas apenas uma pequena quantidade é ligada a eles. Ela é rapidamente metabolizada e excretada na urina. Seus três metabólitos principais parecem ter menos atividade antimalárica, porém maior potencial para fazer a indução da hemólise que o composto original.

Ação antimalárica e resistência

A primaquina é ativa contra os estágios hepáticos de todos os parasitas da malária humana. Ela constitui o único agente disponível ativo contra os estágios hipnozoítos latentes do *P. vivax* e do *P. ovale*. A primaquina também é gametocida contra as quatro espécies de malária humana. Ela age contra os parasitas em estágio eritrocitário, mas essa atividade é muito fraca para desempenhar um papel importante. O mecanismo da ação antimalárica é desconhecido.

Algumas cepas de *P. vivax* na Nova Guiné, no sudeste da Ásia, nas Américas Central e do Sul e em outras áreas são relativamente resistentes à primaquina. As formas hepáticas dessas cepas podem não ser erradicadas por um único tratamento padronizado com primaquina e podem exigir a repetição da terapia. Por causa da eficácia decrescente, a dosagem padronizada de primaquina para a cura radical da infecção por *P. vivax* foi recentemente duplicada para 30 mg de base diária por 14 dias.

Usos clínicos

A. Terapia (cura radical) da malária aguda por *vivax* ou *ovale*

A terapia padronizada para essas infecções inclui a cloroquina para erradicar formas eritrocitárias e a primaquina para erradicar os hipnozoítos hepáticos e para evitar uma recidiva subsequente. A cloroquina é administrada agudamente, sendo que a terapia com primaquina é suspensa até que o estado G6PD do paciente seja conhecido. Quando o nível de G6PD é normal, administra-se uma série de 14 dias de primaquina. A avaliação imediata do nível de G6PD é valiosa, pois a primaquina parece ser mais efetiva quando instituída antes do término da dosagem com cloroquina.

B. Profilaxia terminal da malária por *vivax* ou *ovale*

A quimioprofilaxia padronizada não impede uma recidiva da malária por *P. vivax* ou *P. ovale*, pois as formas de hipnozoítos desses parasitas não são erradicadas pela cloroquina ou por outros agentes esquizonticidas sanguíneos disponíveis. Para diminuir acentuadamente a probabilidade de recidiva, alguns especialistas defendem a utilização da primaquina depois do término de uma viagem para uma região endêmica.

C. Quimioprofilaxia da malária

A primaquina tem sido estudada como um agente quimioprofilático diário. O tratamento diário com 30 mg (0,5 mg/kg) de base propiciou bons níveis de proteção contra a malária por *P. falciparum* e por *P. vivax*. No entanto, as toxicidades potenciais do uso por longo prazo permanecem sendo uma preocupação e, em geral, se recomenda a primaquina para essa finalidade apenas quando não podem ser empregados a mefloquina, a atovaquona mais proguanila e a doxiciclina.

D. Ação gametocida

Uma dose única de primaquina (45 mg de base) pode ser usada como uma medida de controle para tornar os gametófitos do *P. falciparum* não infectantes para os mosquitos. Essa terapia não traz benefício clínico para o paciente, porém interrompe a transmissão.

E. Infecção por *Pneumocystis jiroveci*

A combinação de clindamicina e primaquina é um regime alternativo no tratamento da pneumocistose, principalmente com a doença branda a moderada. Esse regime propicia tolerância melhorada em comparação com a pentamidina ou o sulfametoxazol-trimetoprima em doses altas, embora sua eficácia contra a pneumonia grave por *Pneumocystis* não seja bem estudada.

Efeitos colaterais

A primaquina nas doses recomendadas costuma ser bem tolerada. Raramente ela causa náuseas, dor epigástrica, cólicas abdominais e cefaleia, sendo que esses sintomas são mais comuns com as dosagens mais elevadas e quando o fármaco é administrado com o estômago vazio. Os efeitos colaterais mais graves, porém raros, são leucopenia, agranulocitose, leucocitose e arritmias cardíacas. As doses padronizadas de primaquina podem provocar hemólise ou metemoglobinemia (manifestada por cianose), em especial nas pessoas com deficiência de G6PD ou outros defeitos metabólicos hereditários.

Contraindicações e precauções

A primaquina deve ser evitada nos pacientes com uma história de granulocitopenia ou metemoglobinemia, naqueles que recebem fármacos potencialmente mielossupressores (p. ex., quinidina) e naqueles com patologias que comumente incluem a mielossupressão. Ela nunca é administrada por via parenteral, pois pode induzir a hipotensão acentuada.

Os pacientes devem ser testados para a deficiência de G6PD antes que a primaquina seja prescrita. Quando o paciente é deficiente em G6PD, as estratégias de tratamento podem consistir em suspender a terapia e tratar as recidivas subsequentes, quando elas acontecem, com cloroquina; tratar os pacientes com a dosagem padronizada, dando rigorosa atenção para seu estado hematológico; ou tratar com primaquina semanal (45 mg de base) por oito semanas. Os indivíduos deficientes em G6PD de origem mediterrânea e asiática são mais prováveis de exibir deficiência grave, enquanto aqueles de origem africana geralmente possuem um defeito bioquímico mais brando. Essa diferença pode ser levada em consideração na escolha de uma estratégia de tratamento. Em qualquer caso, a primaquina deve ser interrompida quando há evidência de hemólise ou anemia, devendo ser evitada na gravidez porque o feto é relativamente deficiente em G6PD e, dessa maneira, está em risco de hemólise.

ATOVAQUONA

A atovaquona, uma hidroxinaftoquinona (Figura 52-2), foi inicialmente desenvolvida como um agente antimalárico, e como

um componente da **combinação atavaquona mais proguanila** é recomendada para o tratamento e a prevenção da malária. A atovaquona também foi aprovada pela FDA para o tratamento da pneumonia branda a moderada por *P. jiroveci*.

O fármaco é administrado somente por via oral. Sua biodisponibilidade é baixa e errática, mas a absorção se mostra aumentada por alimento gorduroso. A atovaquona se liga intensamente à proteína e possui uma meia-vida de 2 a 3 dias. A maior parte do medicamento é eliminada inalterada nas fezes. A atovaquona age contra plasmódios ao romper o transporte de elétrons mitocondrial. Ela é ativa contra os esquizontes teciduais e eritrocitários, permitindo que a quimioprofilaxia seja interrompida apenas uma semana depois do término da exposição (em comparação com quatro semanas para a mefloquina ou doxiciclina, que carecem de atividade contra os esquizontes teciduais).

O uso inicial da atovaquona para tratar a malária levou a resultados desapontadores, com frequentes falhas, aparentemente em virtude da seleção de parasitas resistentes durante a terapia. Em contraste, a atovaquona mais proguanila, uma combinação fixa de atovaquona (250 mg) e proguanila (100 mg), é altamente efetivo para o tratamento e a quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum*, sendo que, hoje, está aprovado para ambas as indicações nos Estados Unidos. Para a quimioprofilaxia, a atovaquona mais proguanila deve ser administrado diariamente (Tabela 52-2). Ele tem vantagem em relação à mefloquina e à doxiciclina ao exigir períodos mais curtos de tratamento antes e depois do período de risco para a transmissão da malária, porém é mais dispendioso que os outros agentes. A atovaquona mais proguanila deve ser ingerida com alimento.

A atovaquona é uma terapia alternativa para a infecção por *P. jiroveci*, embora sua eficácia seja menor que aquela da sulfametoxazol-trimetoprima. A dosagem padronizada é de 750 mg, administrados com alimento, duas vezes ao dia durante 21 dias. Os efeitos colaterais incluem febre, exantema, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia. Os efeitos colaterais graves parecem ser mínimos, embora a experiência com o fármaco permaneça limitada. A atovaquona também se mostrou efetiva em um pequeno número de pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose que não responderam a outros agentes, embora seu papel nesta doença não esteja bem definido.

Em geral, a combinação atovaquona mais proguanila é bem tolerada. Os efeitos colaterais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e exantema, sendo que esses efeitos são mais comuns com a dosagem mais elevada necessária para o tratamento. Foram reportadas elevações reversíveis nas enzimas hepáticas. A segurança da atovaquona na gravidez é desconhecida. As concentrações plasmáticas desse fármaco são diminuídas em cerca de 50% pela administração concomitante de tetraciclina ou rifampicina.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE FOLATO

Os inibidores das enzimas envolvidas no metabolismo do folato costumam ser utilizados nos regimes combinados, no tratamento e na prevenção da malária.

Química e farmacocinética

A **pirimetamina** é uma 2,4-diaminopirimidina relacionada com a trimetoprima (ver Capítulo 46). A **proguanila** é um derivado biguanida (Figura 52-2). Ambos os fármacos são absorvidos de maneira lenta, mas adequada, a partir do trato gastrointestinal. A pirimetamina atinge os níveis plasmáticos máximos em 2 a 6 horas depois de uma dose oral, está ligada às proteínas plasmáticas e apresenta uma meia-vida de eliminação de cerca de 3,5 dias. A proguanila alcança os níveis plasmáticos máximos aproximadamente cinco horas depois de uma dose oral e exibe uma meia-vida de eliminação de cerca de 16 horas. Portanto, a proguanila deve ser administrada diariamente para a quimioprofilaxia, enquanto a pirimetamina pode ser fornecida uma vez por semana. A pirimetamina é extensamente metabolizada antes da excreção. A proguanila é um pró-fármaco; apenas seu metabólito triazina, cicloguanila, é ativo. A combinação fixa da sulfonamida **sulfadoxina** (500 mg por comprimido) e **pirimetamina** (25 mg por comprimido), é bem absorvido. Seus componentes demonstram níveis plasmáticos máximos dentro de 2 a 8 horas e são excretados principalmente pelos rins. A meia-vida média da sulfadoxina é de cerca de 170 horas.

Ação antimalárica e resistência

A pirimetamina e a proguanila agem lentamente contra as formas eritrocitárias de cepas sensíveis de todas as quatro espécies de malária humana. A proguanila também possui alguma atividade contra as formas hepáticas. Nenhum fármaco é adequadamente gametocida ou efetivo contra os estágios hepáticos persistentes do *P. vivax* ou do *P. ovale*. As sulfonamidas e as sulfonas são fracamente ativas contra esquizontes eritrocitários, mas não contra os estágios hepáticos ou gametófitos. Elas não são empregadas isoladamente como antimaláricos, mas são efetivas em combinação com outros agentes.

O mecanismo de ação da pirimetamina e da proguanila envolve a inibição seletiva da di-idrofolato-redutase plasmodial, uma enzima vital na via da síntese de folato. As sulfonamidas e as sulfonas inibem outra enzima na via do folato, a di-idropteroato-sintetase. Conforme descrito no Capítulo 46 e mostrado na Figura 46-2, as combinações de inibidores dessas duas enzimas proporcionam atividade sinérgica.

A resistência aos antagonistas do folato e às sulfonamidas é comum em muitas regiões para o *P. falciparum* e menos comum para o *P. vivax*. A resistência se deve principalmente a mutações na di-idrofolato-redutase e na di-idropteroato-sintetase, com quantidades crescentes de mutações levando a níveis crescentes de resistência. No momento, a resistência limita gravemente a eficácia da sulfadoxina-pirimetamina para o tratamento da malária em muitas regiões, mas, na África, a maioria dos parasitas exibe um nível intermediário de resistência, de modo que os antifolatos podem continuar a oferecer alguma eficácia protetora contra a malária. Como diferentes mutações podem mediar a resistência a diferentes agentes, a resistência cruzada não é observada de maneira uniforme.

Usos clínicos

A. Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com antagonistas de folato isolados não é mais recomendada por causa da resistência frequente, mas inúmeros agentes são empregados em regimes combinados. A combinação de cloroquina (500 mg por semana) e proguanila (200 mg diários) foi previamente utilizada de forma ampla, porém, com a resistência crescente a ambos os agentes, ela não é mais recomendada. A sulfadoxina-piremetamina e a combinação de pirimetamina e sulfona dapsona são efetivas contra os parasitas sensíveis com a dosagem semanal, mas não são mais recomendados por causa da resistência e da toxicidade. Considerando a proteção das populações nas regiões endêmicas, o sulfametoxazol-trimetoprima, uma combinação antifolato que é mais ativa contra as bactérias que contra os parasitas

da malária, está sendo cada vez mais utilizado como uma terapia profilática diária para os pacientes HIV-infectados nos países em desenvolvimento. Embora seja administrado principalmente para evitar as infecções bacterianas e oportunistas típicas do HIV, esse regime proporciona eficácia preventiva parcial contra a malária na África.

B. Terapia preventiva intermitente

Uma nova estratégia para o controle da malária é a terapia preventiva intermitente, na qual os pacientes de alto risco recebem tratamento intermitente para a malária, independente de seu estado de infecção, comumente com sulfadoxina-pirimetamina, o que beneficia em virtude da dosagem simples e da atividade prolongada. Considerando os dois grupos de risco mais elevado para a malária grave na África, essa estratégia é mais bem validada nas mulheres grávidas e é cada vez mais estudada nas crianças jovens. Os esquemas típicos incluem doses únicas de sulfadoxina-pirimetamina durante o segundo e o terceiro trimestres de gestação e doses mensais sempre que as crianças se apresentam para as imunizações agendadas ou, nas regiões com malária sazonal, doses mensais durante o período de transmissão. No entanto, os esquemas de dosagem preventiva ótimos não foram estabelecidos.

C. Tratamento da malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina

A sulfadoxina-pirimetamina costuma ser utilizada para tratar a malária por *P. falciparum* não complicada e, até recentemente, era a terapia de primeira linha para essa indicação em alguns países tropicais. As vantagens da sulfadoxina-pirimetamina são a facilidade de administração (uma dose oral única) e o baixo custo. No entanto, as taxas de resistência estão aumentando, e o fármaco não é mais uma terapia recomendada. Em particular, a sulfadoxina-pirimetamina não deve ser utilizada para a malária grave, pois tem ação mais lenta que os outros agentes disponíveis. A sulfadoxina-pirimetamina também não é seguramente efetiva na malária por *P. vivax*, sendo que sua utilidade contra o *P. ovale* e o *P. malariae* não foi adequadamente estudada. Uma nova combinação antifolato-sulfona, a clorproguanila-dapsona, estava disponível até pouco tempo em alguns países africanos para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada, e a combinação de clorproguanila-dapsona e artesunato estava sendo desenvolvida. No entanto, esse projeto foi interrompido em 2008 devido a preocupações a respeito da toxicidade hematológica naqueles indivíduos com deficiência de G6PD, e a clorproguanila-dapsona não será mais comercializada.

D. Toxoplasmose

A pirimetamina, em combinação com a sulfadiazina, é a terapia de primeira linha no tratamento da toxoplasmose, incluindo a infecção aguda, a infecção congênita e a doença em pacientes imunocomprometidos. Para os pacientes imunocomprometidos, é necessário que a terapia com dose alta seja seguida pela terapia supressiva crônica. O ácido folínico é incluído para limitar a mielossupressão. A toxicidade a partir da combinação costuma se dever principalmente à sulfadiazina. A substituição da sulfadiazina pela clindamicina proporciona um regime alternativo efetivo.

E. Pneumocistose

O *P. jiroveci* é a causa da pneumocistose humana e, atualmente, é reconhecido como sendo um fungo, contudo é discutido neste capítulo porque responde aos fármacos antiprotozoários, não aos antifúngicos. (As espécies correlatas do *P. carinii* atualmente são reconhecidas como a causa das infecções em animais.) A terapia de primeira linha da pneumocistose é trimetoprima mais sulfametoxazol (ver também Capítulo 46). O tratamento padronizado inclui a terapia intravenosa ou oral com dose alta (15 mg de trimetoprima e 75 mg de sulfametoxazol por dia em três ou quatro doses divididas) por 21 dias. A terapia com dose alta envolve toxicidade significativa, principalmente nos pacientes com Aids. As reações tóxicas importantes incluem náuseas, vômitos, febre, exantema, leucopenia, hiponatremia, enzimas hepáticas elevadas, azotemia, anemia e trombocitopenia. Os efeitos menos comuns incluem reações cutâneas graves, alterações do estado mental, pancreatite e hipocalcemia. O sulfametoxazol-trimetoprima também é o medicamento quimioprofilático padronizado para a prevenção da infecção por *P. jiroveci* em indivíduos imunocomprometidos. A dosagem é um comprimido de força dupla diário ou três vezes por semana. O esquema de dosagem quimioprofilático é mais bem tolerado que a terapia com dose alta nos pacientes imunocomprometidos, mas o exantema, a febre, a leucopenia ou a hepatite podem exigir a mudança para outro medicamento.

Efeitos colaterais e precauções

A maioria dos pacientes tolera bem a pirimetamina e a proguanila. Os sintomas gastrintestinais, os exantemas cutâneos e o prurido são raros. As úlceras da mucosa oral e a alopecia foram descritas com a proguanila. A sulfadoxina-pirimetamina não é mais recomendada para a quimioprofilaxia por causa de reações cutâneas raras, porém graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. As reações graves parecem ser muito menos comuns com a terapia com dose única ou intermitente, sendo que o uso do fármaco tem sido justificado pelos riscos associados à malária por *P. falciparum*.

Os efeitos colaterais raros com uma dose única de sulfadoxina-pirimetamina são aqueles associados a outras sulfonamidas, inclusive toxicidade hematológica, gastrintestinal, do sistema nervoso central (SNC), dermatológica e renal. A pirimetamina-daprona não é mais recomendada para a quimioprofilaxia por causa de taxas inaceitavelmente altas de agranulocitose. Os antagonistas do folato devem ser utilizados com cautela na presença de disfunção renal ou hepática. Embora a pirimetamina seja teratogênica em animais, a sulfadoxina-pirimetamina foi utilizada com segurança na gravidez para a terapia e como um regime quimioprofilático intermitente para melhorar os resultados da gestação. A proguanila é considerada segura na gravidez. Os suplementos de folato devem ser rotineiramente administrados durante a gestação, mas, nas mulheres que recebem terapia preventiva com sulfadoxina-pirimetamina, a suplementação de folato em dose alta (p. ex., 5 mg diários) provavelmente deve ser evitada, pois pode limitar a eficácia preventiva. É pouco provável que a dosagem recomendada preconizada de 0,4 a 0,6 mg diário afete a eficácia protetora da sulfadoxina-pirimetamina.

ANTIBIÓTICOS

Inúmeros antibióticos, além de antagonistas do folato e sulfonamidas, são antimaláricos discretamente ativos. Os antibióticos que são inibidores da síntese proteica bacteriana parecem atuar contra os parasitas da malária ao inibir a síntese de proteína em uma organela semelhante ao procarionte plasmodial, o apicoplasto. Nenhum dos antibióticos deve ser empregado como agente isolado no tratamento da malária, pois sua ação é muito mais lenta que a dos antimaláricos preconizados.

A tetraciclina e a doxiciclina (ver Capítulo 44) são ativas contra esquizontes eritrocitários de todos os parasitas da malária humana. Elas não são ativas contra os estágios hepáticos. A doxiciclina é utilizada no tratamento da malária por *P. falciparum* em conjunto com a quinina, possibilitando uma série do fármaco mais curta e mais bem tolerada. A doxiciclina também é usada para completar as séries de tratamento depois do tratamento inicial da malária grave com quinina, quinidina ou artesunato intravenoso. Em todos esses casos, realiza-se uma série de tratamento de uma semana. A doxiciclina também se tornou um fármaco quimioprofilático padronizado, especialmente para uso nas regiões do Sudeste da Ásia com altas taxas de resistências a outros antimaláricos, inclusive mefloquina. Os efeitos colaterais da doxiciclina incluem sintomas gastrintestinais, vaginite por *Candida* e fotossensibilidade. Sua segurança na quimioprofilaxia a longo prazo não foi extensamente avaliada.

A clindamicina (ver Capítulo 44) é lentamente ativa contra esquizontes eritrocitários e pode ser usada depois de séries de tratamento de quinina, quinidina ou artesunato naqueles casos para os quais a doxiciclina não é recomendada, como crianças e mulheres grávidas. A azitromicina (ver Capítulo 44) também possui atividade antimalárica e atualmente está sob estudo como um fármaco quimioprofilático alternativo. A atividade antimalárica das fluoroquinolonas foi demonstrada, mas a eficácia para a terapia ou a quimioprofilaxia da malária foi subótima.

Os antibióticos também são ativos contra outros protozoários. A tetraciclina e a eritromicina são terapias alternativas para o tratamento da amebíase intestinal. A clindamicina, em combinação com outros agentes, constitui terapia efetiva para toxoplasmose, pneumocistose e babesiose. A espiramicina é um antibiótico macrolídeo empregado para tratar a toxoplasmose primária adquirida durante a gravidez. O tratamento diminui o risco de desenvolvimento da toxoplasmose congênita.

HALOFANTRINA E LUMEFANTRINA

O cloridrato de halofantrina, um fenantreno-metanol, é efetivo contra os estágios eritrocitários (mas não outros) de todas as quatro espécies de malária humana. A absorção oral é variável e é estimulada pelo alimento. Devido a preocupações com a toxicidade, ele não deve ser administrado com as refeições. Os níveis plasmáticos atingem o máximo em 16 horas depois da dose, e a meia-vida é de cerca de quatro dias. A excreção ocorre principalmente nas fezes. O medicamento de ação da halofantrina é desconhecido. O fármaco não está disponível nos Estados Unidos (embora tenha sido aprovado pelo FDA), mas está amplamente disponível nos países endêmicos para a malária.

A halofantrina (três doses de 500 mg em intervalos de seis horas, repetidas em uma semana para os indivíduos não imunes) é rapidamente efetiva contra a maioria das cepas de *P. falciparum*, mas sua utilização é limitada pela absorção irregular e toxicidade cardíaca. Ela não deve ser usada para a quimioprofilaxia. Em geral, a halofantrina é bem tolerada. Os efeitos colaterais mais comuns são dor abdominal, diarreia, vômitos, tosse, exantema, cefaleia, prurido e enzimas hepáticas elevadas. Gera maior preocupação o fato do fármaco alterar a condução cardíaca, com prolongamento dos intervalos QT e PR relacionados com a dose. Esse efeito é percebido com as doses padronizadas e é agravado pela terapia prévia com mefloquina. Foram reportados raros casos de arritmias perigosas e mortes. O fármaco está contraindicado nos pacientes que possuem defeitos da condução cardíaca ou que recentemente tenham recebido mefloquina. A halofantrina é embriotóxica em animais e, por conseguinte, está contraindicada na gravidez.

A **lumefantrina**, um aril álcool relacionado com a halofantrina, está disponível apenas como uma combinação de dose fixa com artemeter, que, atualmente, é a terapia de primeira linha para a malária por *P. falciparum* não complicada em muitos países. Além disso, a combinação está aprovada em muitos países não endêmicos, inclusive os Estados Unidos. A meia-vida da lumefantrina, quando empregada em combinação, é de cerca de quatro dias. Os níveis medicamentosos podem ser modificados por interações com outros fármacos, inclusive aqueles que afetam o metabolismo da CYP3A4, porém essa área não foi bem estudada. Da mesma forma que ocorre com a halofantrina, a absorção oral é altamente variável e melhorada quando a substância é fornecida com o alimento. Como a lumefantrina não compartilha as preocupações da toxicidade perigosa da halofantrina, a combinação deve ser administrada com alimentos gordurosos para maximizar a eficácia antimalárica. A combinação é altamente efetiva no tratamento da malária por *P. falciparum* quando administrado duas vezes ao dia durante três dias. Ele pode causar menor prolongamento do intervalo QT, mas isso parece ser clinicamente insignificante, e o fármaco não comporta o risco de arritmias perigosas observado com a halofantrina e a quinidina. Na realidade, a combinação é muito bem tolerada. Os eventos adversos mais comumente reportados nos estudos do fármaco foram distúrbios gastrintestinais, cefaleia, tontura, exantema e prurido, sendo que, em muitos casos, essas toxicidades podem ter sido decorrentes da malária subjacente ou de fármacos concomitantes em vez de advirem a combinação.

■ AMEBÍASE

A amebíase consiste na infecção por *Entamoeba histolytica*. Esse organismo pode provocar infecção intestinal assintomática, colite branda a moderada, infecção intestinal grave (disenteria), ameboma, abscesso hepático e outras infecções extraintestinais. A escolha dos fármacos para a amebíase depende da apresentação clínica (Tabela 52-5).

Tratamento de formas específicas de amebíase

A. Infecção intestinal assintomática

Em geral, os portadores assintomáticos não são tratados nas regiões endêmicas, porém, em áreas não endêmicas, eles são tratados com um amebicida luminal. O uso de um fármaco amebicida tecidual é desnecessário. Os amebicidas luminais preconizados são o furoato de diloxanida, o iodoquinol e a paromomicina. Cada fármaco erradica o estado de portador em cerca de 80 a 90% dos pacientes com uma única série de tratamento. A terapia com um amebicida luminal também é necessária no tratamento de todas as outras formas de amebíase.

B. Colite amebiana

O uso de metronidazol mais um amebicida luminal é o tratamento de escolha para a colite e a disenteria amebiana. As tetraciclinas e a eritromicina são fármacos alternativos para a colite moderada, mas não são efetivas contra a doença extraintestinal. A deidroemetina ou a emetina também podem ser empregadas, porém é melhor que sejam evitadas em virtude da toxicidade.

TABELA 52-5 Tratamento da amebíase; nem todas as preparações estão disponíveis nos Estados Unidos[1]

Quadro clínico	Fármacos de escolha e dosagem no adulto	Fármacos alternativos e dosagem no adulto
Infecção intestinal assintomática	Agente luminal: Furoato de diloxanida,[2] 500 mg 3 vezes/dia por 10 dias *ou* Iodoquinol, 650 mg, 3 vezes/dia por 21 dias *ou* Paromomicina, 10 mg/kg 3 vezes/dia por 7 dias	
Infecção intestinal branda a moderada	Metronidazol, 750 mg 3 vezes/dia (ou 500 mg IV a cada 6 horas) durante 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Agente luminal (ver acima) *mais/ou* Tetraciclina, 250 mg 3 vezes/dia por 10 dias *ou* Eritromicina, 500 mg 4 vezes/dia por 10 dias
Infecção intestinal grave	Metronidazol, 750 mg, 3 vezes/dia (ou 500 mg IV a cada 6 horas) por 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Agente luminal (ver acima) *mais/ou* Tetraciclina, 250 mg, 3 vezes/dia por 10 dias *ou* Deidroemetina[2] ou emetina[2], 1 mg/kg SC ou IM por 3-5 dias
Abscesso hepático, ameboma e outra doença extraintestinal	Metronidazol, 750 mg 3 vezes/dia (ou 500 mg IV a cada 6 horas) por 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 5 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Deidroemetina[2] ou emetina[2], 1 mg/kg SC ou IM por 8 a 10 dias, seguido por (apenas no abscesso hepático) cloroquina, 500 mg 2 vezes/dia por dois dias, depois 500 mg por dia durante 21 dias *mais* Agente luminal (ver acima)

[1]A via é oral, a menos que indicado de outra maneira. Ver texto para os detalhes adicionais e as precauções.

[2]Não disponível nos Estados Unidos.

C. Infecções extraintestinais

O tratamento de escolha para as infecções extraintestinais é o metronidazol mais um amebicida luminal. Uma série de 10 dias de metronidazol cura mais de 95% dos abscessos hepáticos não complicados. Para os casos incomuns em que a terapia inicial com metronidazol tenha fracassado, a aspiração do abscesso e a adição de cloroquina a uma nova série de metronidazol devem ser consideradas. A deidroemetina e a emetina constituem fármacos alternativos tóxicos.

METRONIDAZOL E TINIDAZOL

O metronidazol, um nitroimidazol (Figura 52-3), é o fármaco de escolha no tratamento da amebíase extraintestinal. Ele mata os trofozoítos, mas não os cistos de *E. histolytica* e erradica efetivamente as infecções teciduais intestinais e extraintestinais. O tinidazol, um nitroimidazol correlato disponível nos Estados Unidos desde 2004, parece ter atividade similar e um melhor perfil de toxicidade que o metronidazol. Ele oferece regimes de dosagem mais simples e pode ser o substituto para as indicações listadas adiante.

Farmacocinética e mecanismo de ação

O metronidazol oral e o tinidazol são rapidamente absorvidos e permeiam todos os tecidos por difusão simples. As concentrações intracelulares rapidamente se aproximam dos níveis extracelulares. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 a 3 horas. A ligação proteica de ambos os fármacos é baixa (10 a 20%); a meia-vida do medicamento inalterado é de 7,5 horas para o metronidazol e de 12 a 24 horas para o tinidazol. O metronidazol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. A depuração plasmática do metronidazol se mostra diminuída nos pacientes com função hepática comprometida.

O grupamento nitro do metronidazol é quimicamente reduzido nas bactérias anaeróbias e nos protozoários sensíveis. Os produtos de redução reativos parecem ser responsáveis pela atividade antimicrobiana. Supõe-se que o mecanismo do tinidazol seja idêntico.

Usos clínicos

A. Amebíase

O metronidazol ou o tinidazol constitui o medicamento de escolha no tratamento de todas as infecções teciduais por *E. histolytica*. Nenhuma medicação é seguramente efetiva contra os parasitas luminais e, dessa maneira, os fármacos devem ser utilizados com um amebicida luminal para garantir a erradicação da infecção.

B. Giardíase

O metronidazol consiste no tratamento de escolha para a giardíase. A dosagem para essa condição é muito menor — e assim o fármaco é muito mais bem tolerado — que aquela para a amebíase. A eficácia depois de um único tratamento é de cerca de 90%. O tinidazol é, no mínimo, igualmente efetivo.

C. Tricomoníase

O metronidazol é o tratamento de escolha. Uma dose única de 2 g é efetiva. Os organismos resistentes ao metronidazol podem levar a falhas de tratamento. O tinidazol pode ser efetivo contra alguns desses organismos resistentes.

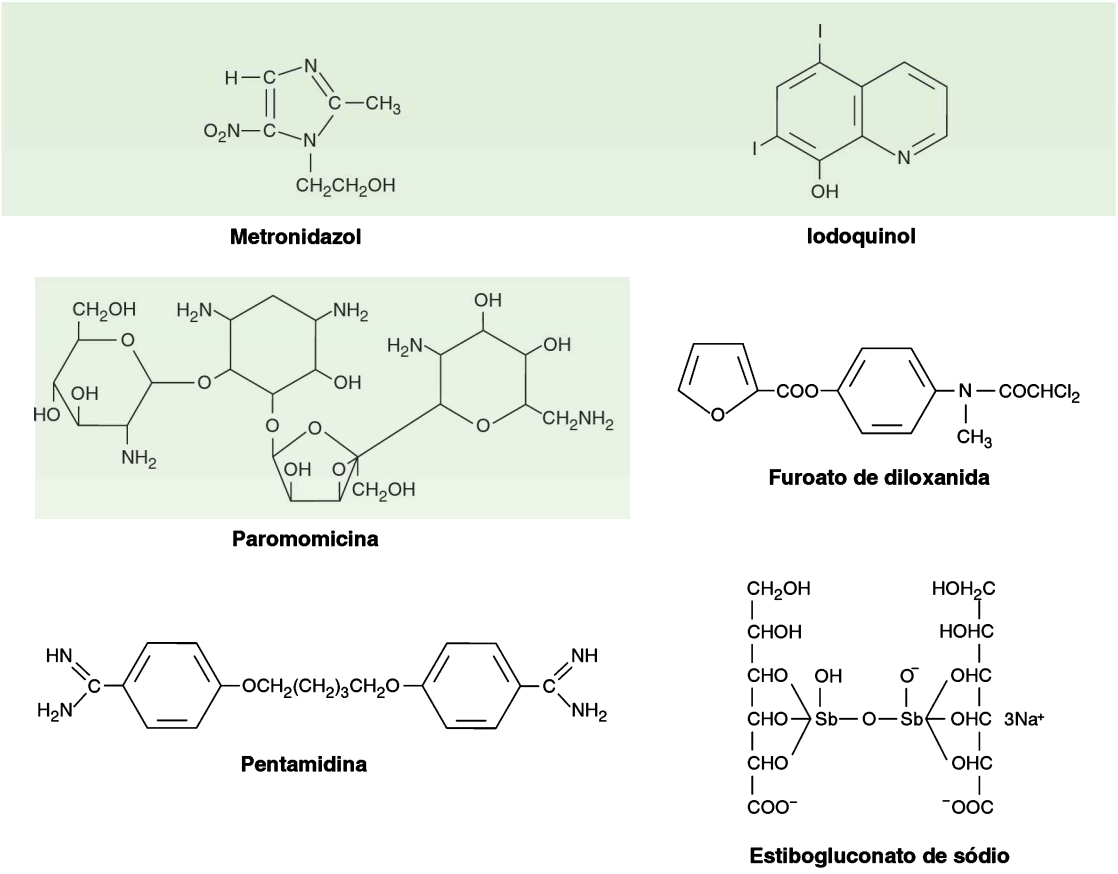


FIGURA 52-3 Fórmulas estruturais de outros fármacos antiprotozoários.

Efeitos colaterais e precauções

Náuseas, cefaleia, ressecamento da boca ou um sabor metálico na boca costumam ocorrer. Os efeitos colaterais infrequentes incluem vômitos, diarreia, insônia, fraqueza, tontura, monilíase oral, exantema, disúria, urina escura, vertigem, parestesias e neutropenia. A administração do fármaco com as refeições diminui a irritação gastrintestinal. A pancreatite e a toxicidade grave para o SNC (ataxia, encefalopatia, convulsões) são raras. O metronidazol apresenta um efeito semelhante ao do dissulfiram, de modo que as náuseas e os vômitos podem acontecer quando o álcool é ingerido durante a terapia. O fármaco deve ser utilizado com cautela nos pacientes com doença do SNC. As infusões intravenosas raramente têm provocado convulsões ou neuropatia periférica. A dosagem deve ser ajustada para os pacientes com doença hepática ou renal grave. O tinidazol possui um perfil de efeitos colaterais similar, embora pareça ser mais bem tolerado que o metronidazol.

Relatou-se que o metronidazol potencializa o efeito de anticoagulantes do tipo cumarina. A fenitoína e o fenobarbital podem acelerar a eliminação do fármaco, enquanto a cimetidina pode diminuir a depuração plasmática. A intoxicação por lítio pode acontecer quando o fármaco é usado com metronidazol.

O metronidazol e seus metabólitos são mutagênicos em bactérias. A administração crônica de grandes doses levou à tumorigenicidade em camundongos. Os dados sobre teratogenicidade são inconsistentes. Assim, é melhor evitar o metronidazol em mulheres grávidas ou nutrizes, embora as anormalidades congênitas não tenham sido claramente associadas ao uso em seres humanos.

IODOQUINOL

O iodoquinol (di-iodo-hidroxiquina) é uma hidroxiquinolina halogenada. É um amebicida luminal efetivo comumente utilizado com metronidazol para tratar as infecções amebianas. Os dados farmacocinéticos são incompletos, mas 90% do fármaco são retidos no intestino e excretados nas fezes. O restante entra na circulação, apresenta uma meia-vida de 11 a 14 horas e é excretado na urina como glicuronídeos.

O mecanismo de ação do iodoquinol contra os trofozoítos é desconhecido. Ele é efetivo contra os organismos na luz intestinal, mas não contra trofozoítos na parede intestinal ou em tecidos extraintestinais.

Os efeitos colaterais raros incluem diarreia — que comumente cessa depois de alguns dias —, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, exantema e prurido. O fármaco pode aumentar o iodo sérico ligado à proteína, levando a uma diminuição na captação de I^{131} medida, o que persiste por meses. Algumas hidroxiquinolinas halogenadas podem produzir neurotoxicidade grave com o uso prolongado em doses maiores que as recomendadas. Não se sabe se o iodoquinol produz tais efeitos em sua dosagem recomendada, e essa dosagem nunca deve ser excedida.

O iodoquinol deve ser administrado com as refeições para limitar a toxicidade gastrintestinal. Ele deve ser usado com cautela nos pacientes com neuropatia óptica, doença renal ou tireóidea, ou doença hepática não amebiana. O fármaco deve ser interrompido quando produz diarreia persistente ou sinais de intoxicação por iodo (dermatite, urticária, prurido, febre). Ele está contraindicado nos pacientes com intolerância ao iodo.

FUROATO DE DILOXANIDA

O furoato de diloxanida é um derivado da dicloroacetamida. É um amebicida luminal efetivo, mas não é ativo contra os trofozoítos teciduais. No intestino, o furoato de diloxanida é desdobrado em diloxanida e ácido furoico; cerca de 90% da diloxanida são rapidamente absorvidos e, em seguida, conjugados para formar a glicuronida, a qual é prontamente excretada na urina. A diloxanida não absorvida é a substância antiamebiana ativa. O mecanismo de ação do furoato de diloxanida é desconhecido.

O furoato de diloxanida é considerado por muitos o fármaco de escolha para as infecções luminais assintomáticos. Ele não está disponível comercialmente nos Estados Unidos, mas pode ser obtido a partir de algumas farmácias de manipulação. O fármaco é utilizado com um amebicida tecidual, comumente o metronidazol, para tratar as infecções intestinais e extraintestinais graves. O furoato de diloxanida não produz efeitos colaterais graves. A flatulência é comum, porém as náuseas e as cólicas abdominais são infrequentes e os exantemas são raros. O fármaco não é recomendado na gravidez.

SULFATO DE PAROMOMICINA

O sulfato de paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo (ver também Capítulo 45) que não é absorvido de forma significativa a partir do trato gastrintestinal. Ele é usado apenas como um amebicida luminal e não tem efeito contra as infecções amebianas extraintestinais. A pequena quantidade absorvida é lentamente excretada na forma inalterada, principalmente por filtração glomerular. No entanto, o fármaco pode acumular-se com a insuficiência renal e contribuir para a toxicidade renal. A paromomicina é um amebicida luminal efetivo que parece ter eficácia similar e, provavelmente, menos toxicidade que outros agentes; em um estudo recente, a paromomicina foi superior ao furoato de diloxanida na depuração das infecções assintomáticas. Os efeitos colaterais incluem o desconforto abdominal ocasional e a diarreia. A paromomicina parenteral atualmente é empregada para tratar a leishmaniose visceral e é discutida em separado no texto a seguir.

EMETINA E DEIDROEMETINA

A emetina, um alcaloide derivado da ipeca, e a deidroemetina, um análogo sintético, são eficazes contra os trofozoítos teciduais da *E. histolytica*, mas, por causa de importantes preocupações quanto à toxicidade, a utilização delas se limita a circunstâncias incomuns em que a amebíase grave requeira terapia efetiva e o metronidazol não possa ser empregado. Dá-se preferência à deidroemetina em virtude de seu perfil de toxicidade um pouco melhor. Os fármacos devem ser usados durante o período mínimo necessário para aliviar os sintomas graves (geralmente 3 a 5 dias) e devem ser administrados por via subcutânea (preferida) ou intramuscular em um ambiente supervisionado. A emetina e a deidroemetina não devem ser utilizadas por via intravenosa. Os efeitos colaterais, que costumam ser brandos com o uso por 3 a 5 dias, aumentam com o passar do tempo e incluem dor, sensibilidade e abscessos estéreis no local da injeção; diarreia, náuseas e vômitos; fraqueza e desconforto musculares, e alterações eletrocardiográficas menores. As toxicidades graves compreendem arritmias, insuficiência cardíaca e hipotensão. Os fármacos não devem ser utilizados por pacientes com doença cardíaca ou renal, crianças jovens ou durante gravidez, a menos que seja absolutamente necessário.

■ OUTROS FÁRMACOS ANTIPROTOZOÁRIOS

Os principais fármacos usados para tratar a tripanossomíase africana são apresentados na Tabela 52-6 e aqueles para infecções por outros protozoários são listados na Tabela 52-7. Os fármacos importantes que não são abordados em outro lugar neste ou em outros capítulos são discutidos adiante.

PENTAMIDINA

A pentamidina apresenta atividade contra protozoários tripanossomatídeos e contra *P. jiroveci*, mas a toxicidade é significativa.

Química e farmacocinética

A pentamidina é uma diamidina aromática (Figura 52-3) formulada como um sal isetionato. Ela somente é administrada por via parenteral. O fármaco deixa rapidamente a circulação, com uma meia-vida inicial de cerca de seis horas, mas se liga avidamente nos tecidos. Assim, a pentamidina se acumula e é eliminada de maneira muito lenta, com uma meia-vida de eliminação terminal de cerca de 12 dias. O fármaco pode ser detectado na urina em seis ou mais semanas depois do tratamento. Quantidades apenas residuais da pentamidina aparecem no sistema nervoso central, de modo que ela não é efetiva

TABELA 52-6 Tratamento da tripanossomíase africana

Doença	Estágio	Fármacos de primeira linha	Fármacos alternativos
Oeste da África	Inicial	Pentamidina	Suramina, eflornitina
	Envolvimento do SNC	Eflornitina	Melarsoprol,[1] eflornitina-nifurtimox[1]
Leste da África	Inicial	Suramina[1]	Pentamidina
	Envolvimento do SNC	Melarsoprol[1]	

[1] Disponível nos Estados Unidos a partir do Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

TABELA 52-7 Tratamento de outras infecções por protozoários; nem todas as preparações estão disponíveis nos Estados Unidos[1]

Organismo ou quadro clínico	Fármacos de escolha[2]	Fármacos alternativos
Espécies de *Babesia*	Clindamicina, 600 mg 3 vezes/dia por sete dias *mais* Quinina, 650 mg por 7 dias	Atovaquona ou azitromicina
Balantidium coli	Tetraciclina, 500 mg 4 vezes/dia por 10 dias	Metronidazol, 750 mg 3 vezes/dia por 5 dias
Espécies de *Cryptosporidium*	Paromomicina, 500-750 mg 3 ou 4 vezes/dia por 10 dias	Azitromicina, 500 mg por dia por 21 dias
Cyclospora cayetanensis	Sulfametoxazol-trimetoprima, um comprimido de força dupla 4 vezes/dia por 7-14 dias	
Dientamoeba fragilis	Iodoquinol, 650 mg 3 vezes/dia por 20 dias	Tetraciclina, 500 mg 4 vezes/dia por 10 dias *ou* Paromomicina, 500 mg 3 vezes/dia por 7 dias
Giardia lamblia	Metronidazol, 250 mg 3 vezes/dia por 5 dias *ou* Tinidazol, 2 g em dose única	Furazolidona, 100 mg 4 vezes/dia por 7 dias *ou* Albendazol, 400 mg/dia por 5 dias
Isospora belli	Sulfametoxazol-trimetoprima, um comprimido de força dupla 4 vezes/dia por 10 dias, depois 2 vezes/dia por 21 dias	Pirimetamina, 75 mg/dia por 14 dias *mais* Ácido folínico, 10 mg/dia por 14 dias
Microsporidia	Albendazol, 400 mg 2 vezes/dia por 20-30 dias	
Leishmaniose		
Visceral (*L. donovani, L. chagasi, L. infantum*) ou mucosa (*L. braziliensis*)	Estibogluconato de sódio, 20 mg/kg/dia IV ou IM por 28 dias	Antimoniato de meglumina *ou* Pentamidina *ou* Anfotericina *ou* Miltefosina *ou* Paromomicina
Cutânea (*L. major, L. mexicana, L. braziliensis*)	Estibogluconato de sódio, 20 mg/kg/dia IV ou IM por 20 dias	Antimoniato de meglumina *ou* Anfotericina *ou* Pentamidina *ou* Terapias tópicas ou intralesionais
Pneumocystis jiroveci, P. carinii[3]	Sulfametoxazol-trimetoprima, 15 a 20 mg do componente trimetoprima/kg/dia IV ou dois comprimidos de força dupla a cada 8 horas por 21 dias	Pentamidina *ou* Trimetoprima-dapsona *ou* Clindamicina *mais* primaquina *ou* Atovaquona

(*continua*)

TABELA 52-7 Tratamento de outras infecções por protozoários; nem todas as preparações estão disponíveis nos Estados Unidos[1] (*continuação*)

Organismo ou quadro clínico	Fármacos de escolha[2]	Fármacos alternativos
Toxoplasma gondii		
Agudo, congênito, imunocomprometido	Pirimetamina *mais* clindamicina *mais* ácido folínico	Pirimetamina *mais* sulfadiazina *mais* ácido folínico
Gravidez	Espiramicina, 3 g por dia até o parto	
Trichomonas vaginalis	Metronidazol, 2 g em dose única ou 250 mg 3 vezes/dia por 7 dias	
	ou	
	Tinidazol, 2 g em dose única	
Trypanosoma cruzi	Nifurtimox	
	ou	
	Benznidazol	

[1] As informações adicionais podem ser obtidas a partir do Parasite Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

[2] São fornecidos regimes de dosagem estabelecidos, relativamente simples. A via é oral, a menos que indicado de outra forma. Ver texto para informações adicionais, toxicidades, precauções e discussões da dosagem para os medicamentos utilizados com menor frequência, muitos dos quais são altamente tóxicos.

[3] O *P. jiroveci* (*carinii* em animais) tem sido tradicionalmente considerado um protozoário por causa de sua morfologia e sensibilidade a fármacos, porém análises moleculares recentes mostraram que está mais intimamente relacionado com os fungos.

contra a tripanossomíase africana nesse local. O fármaco também pode ser inalado como um pó nebulizador para a prevenção da pneumocistose. A absorção para a circulação sistêmica depois da inalação parece ser mínima. O mecanismo de ação da pentamidina é desconhecido.

Usos clínicos

A. Pneumocistose

A pentamidina é uma terapia alternativa bem estabelecida para a doença pulmonar e extrapulmonar causada por *P. jiroveci*. O fármaco apresenta eficácia um pouco menor e toxicidade maior que a observada para sulfametoxazol-trimetoprima. A dosagem padronizada é de 3 mg/kg/dia por via intravenosa durante 21 dias. As reações adversas significativas são comuns, sendo que, com os múltiplos regimes atualmente disponíveis para tratar a infecção por *P. jiroveci*, é melhor reservar a pentamidina para os pacientes com doença grave que não consigam tolerar ou tenham falhado com outros fármacos.

A pentamidina também é um agente alternativo para a profilaxia primária ou secundária contra a pneumocistose em indivíduos imunocomprometidos, inclusive pacientes com Aids avançada. Para essa indicação, a pentamidina é administrada como um aerossol inalado (300 mg inalados por mês). O fármaco é bem tolerado nessa forma. Sua eficácia é muito boa, porém claramente menor que aquela do sulfametoxazol-trimetoprima diário. Devido ao custo e à ineficácia contra a doença não pulmonar, é melhor reservar a pentamidina para os pacientes que não possam tolerar a quimioprofilaxia oral com outros fármacos.

B. Tripanossomíase africana (doença do sono)

A pentamidina tem sido utilizada desde 1940 e é o fármaco de escolha para tratar o estágio hemolinfático inicial da doença provocada pelo *Trypanosoma brucei gambiense* (doença do sono do Oeste da África). O fármaco é inferior à suramina para o tratamento da doença do sono inicial do leste da África. A pentamidina não deve ser usada para tratar a tripanossomíase tardia com envolvimento do sistema nervoso central. Foram descritos inúmeros regimes de dosagem, geralmente fornecendo 1 a 4 mg/kg por dia ou em dias alternados até um total de 10 a 15 doses. A pentamidina também tem sido utilizada para a quimioprofilaxia contra a tripanossomíase africana, com dose de 4 mg/kg a cada 3 a 6 meses.

C. Leishmaniose

A pentamidina é uma alternativa para o estibogluconato de sódio no tratamento da leishmaniose visceral, com eficácia similar, embora resistência tenha sido relatada. O fármaco foi bem-sucedido em alguns casos que apresentaram falha de terapia com antimoniais. A dosagem é de 2 a 4 mg/kg por via intramuscular por dia ou em dias alternados até 15 doses, podendo haver a necessidade de uma segunda série. A pentamidina também mostrou sucesso contra a leishmaniose cutânea, mas não é rotineiramente empregada para essa finalidade.

Efeitos colaterais e precauções

A pentamidina é uma substância altamente tóxica, com efeitos colaterais notados em cerca de 50% dos pacientes recebendo 4 mg/kg/dia. A administração intravenosa rápida pode levar a hipotensão grave, taquicardia, tontura e dispneia, de modo que o fármaco deve ser administrado lentamente (durante duas horas) e os pacientes devem ficar em decúbito dorsal e ser monitorados rigorosamente durante o tratamento. Com a administração intramuscular, a dor no local da injeção é comum, podendo haver o desenvolvimento de abscesso estéril.

A toxicidade pancreática é comum. A hipoglicemia decorrente da liberação inadequada de insulina com frequência aparece em 5 a 7 dias depois do início do tratamento, podendo persistir durante dias a várias semanas e ser seguida por hiperglicemia. A insuficiência renal reversível também é comum. Os outros efeitos adversos incluem exantema, paladar metálico, febre, sintomas gastrintestinais, provas de função hepática

anormais, pancreatite aguda, hipocalcemia, trombocitopenia, alucinações e arritmias cardíacas. A pentamidina inalada costuma ser bem tolerada, porém pode provocar tosse, dispneia e broncospasmo.

ESTIBOGLUCONATO DE SÓDIO

Os antimoniais pentavalentes, inclusive o estibogluconato de sódio (Figura 52-3) e o antimoniato de meglumina, costumam ser considerados os agentes de primeira linha para a leishmaniose cutânea e visceral, exceto em regiões da Índia, onde a eficácia desses fármacos diminuiu muito. Os agentes são rapidamente absorvidos e distribuídos depois da administração intravenosa (preferida) ou intramuscular e eliminados em duas fases, com meia-vida inicial curta (cerca de duas horas) e meia-vida terminal muito mais longa (> 24 horas). O tratamento é administrado uma vez ao dia, em uma dose de 20 mg/kg/dia por via intravenosa ou intramuscular durante 20 dias na leishmaniose cutânea e 28 dias na doença visceral e mucocutânea.

O mecanismo de ação dos antimoniais é desconhecido. Sua eficácia contra diferentes espécies pode variar, possivelmente com base nos padrões de resistência medicamentosa local. As taxas de cura costumam ser boas, porém a resistência ao estibogluconato de sódio está aumentando em algumas regiões endêmicas, notadamente na Índia, onde, em geral, se recomendam outros agentes (p. ex., anfotericina ou miltefosina).

A princípio, ocorrem poucos efeitos colaterais, mas a toxicidade do estibogluconato aumenta no decorrer da terapia. Os mais comuns são os sintomas gastrintestinais, febre, cefaleia, mialgias, artralgias e exantemas. As injeções intramusculares podem ser muito dolorosas e levar a abscessos estéreis. As alterações eletrocardiográficas podem acontecer, mais comumente as alterações da onda T e o prolongamento do intervalo QT. Essas alterações costumam ser reversíveis, mas a terapia continuada pode levar a arritmias perigosas. Dessa maneira, o eletrocardiograma deve ser monitorado durante a terapia. A anemia hemolítica e os efeitos hepáticos, renais e cardíacos graves são raros.

NITAZOXANIDA

A nitazoxanida é um pró-fármaco nitrotiazolil-salicilamida, tendo sido aprovada recentemente nos Estados Unidos para uso contra a *Giardia lamblia* e o *Cryptosporidium parvum*. Ela é rapidamente absorvida e convertida em tizoxanida e conjugados da tizoxanida, os quais são subsequentemente excretados na urina e nas fezes. O metabólito ativo, a tizoxanida, inibe a via da piruvato-ferredoxina-oxidorredutase. A nitazoxanida parece ter atividade contra as cepas de protozoários resistentes ao metronidazol e é bem tolerada. Diferente do metronidazol, a nitazoxanida e seus metabólitos parecem estar livres de efeitos mutagênicos. Outros organismos que podem ser suscetíveis à nitazoxanida incluem *E. histolytica*, *Helicobacter pylori*, *Ascaris lumbricoides*, diversas tênias e *Fasciola hepatica*. A dose recomendada para adultos é de 500 mg, duas vezes ao dia durante três dias.

OUTROS FÁRMACOS PARA TRIPANOSSOMÍASE E LEISHMANIOSE

As terapias disponíveis para todas as formas de tripanossomíase são muito deficientes em eficácia, segurança ou ambas. A disponibilidade dessas terapias também constitui uma preocupação, pois são supridas principalmente pela doação ou pela produção sem fins lucrativos pelas companhias farmacêuticas. Para a leishmaniose visceral, três novas terapias promissoras são a anfotericina lipossomal, a miltefosina e a paromomicina.

A. Suramina

A Suramina é uma naftilamina sulfatada introduzida nos anos de 1920. É a terapia de primeira linha para a tripanossomíase hemolinfática precoce do leste da África (infecção por *T. brucei rhodesiense*), mas como o fármaco não penetra no sistema nervoso central, ele não é efetivo contra a doença avançada. A Suramina é menos efetiva que a pentamidina para a tripanossomíase precoce do oeste da África. O mecanismo de ação é desconhecido. O fármaco é administrado por via intravenosa e demonstra farmacocinética complexa com ligação proteica muito intensa. A Suramina possui uma meia-vida inicial curta, porém com uma meia-vida terminal de cerca de 50 dias. O fármaco é lentamente depurado por excreção renal.

A Suramina é administrada depois de uma dose de teste intravenosa de 200 mg. Os regimes que têm sido utilizados incluem 1 g nos dias 1, 3, 7, 14 e 21 ou 1 g a cada semana durante cinco semanas. A terapia combinada com pentamidina pode melhorar a eficácia. A Suramina também pode ser utilizado para a quimioprofilaxia contra a tripanossomíase africana. Os efeitos colaterais são comuns. As reações imediatas podem incluir fadiga, náuseas, vômitos e, mais raramente, convulsões, choque e morte. As reações tardias incluem febre, exantema, cefaleia, parestesias, neuropatias, anormalidades renais incluindo proteinúria, diarreia crônica, anemia hemolítica e agranulocitose.

B. Melarsoprol

O melarsoprol é um arsenical trivalente disponível desde 1949 e que constitui a terapia de primeira linha para a tripanossomíase do leste da África avançada no sistema nervoso central, sendo também a terapia de segunda linha (depois da eflornitina) para a tripanossomíase avançada do oeste da África. Depois da administração intravenosa, o fármaco é excretado rapidamente, mas as concentrações clinicamente relevantes se acumulam no sistema nervoso central em quatro dias. O melarsoprol é administrado em propilenoglicol por infusão intravenosa lenta em uma dose de 3,6 mg/kg/dia durante 3 a 4 dias, com séries repetidas em intervalos semanais, quando necessário. Um novo regime de 2,2 mg/kg por dia durante 10 dias teve eficácia e toxicidade similares às percebidas com três séries durante 26 dias. O melarsoprol é extremamente tóxico. O emprego desse fármaco tóxico é justificado apenas pela gravidade da tripanossomíase avançada e pela falta de alternativas disponíveis. Os efeitos colaterais imediatos incluem febre, vômitos, dor abdominal e artralgias. A toxicidade mais importante é uma encefalopatia reativa que costuma aparecer dentro da primeira semana de terapia (em 5 a 10% dos pacientes) e, provavelmente, se deve à ruptura dos tripanossomos no sistema nervoso central. As consequências comuns da encefalopatia incluem edema cerebral, convulsões, coma e morte. As outras toxicidades graves incluem doença renal e cardíaca e reações de hipersensibilidade. As taxas de fracasso com o melarsoprol parecem ter aumentado recentemente em regiões da África, sugerindo a possibilidade de resistência medicamentosa.

C. Eflornitina

A eflornitina (difluorometilornitina), um inibidor da ornitina-descarboxilase, é o único fármaco novo registrado para tratar

a tripanossomíase africana nos últimos 50 anos. Atualmente, ela é o fármaco de primeira linha para a tripanossomíase avançada do oeste da África, mas não é efetiva para a doença do leste da África. A eflornitina é menos tóxica que o melarsoprol, mas não está amplamente disponível. O fármaco teve disponibilidade muito limitada até recentemente, quando foi desenvolvido para o uso como um creme depilador tópico, levando à oferta do fármaco para o tratamento da tripanossomíase. A eflornitina é administrada por via intravenosa, sendo alcançados bons níveis medicamentosos no sistema nervoso central. A meia-vida de eliminação é de cerca de três horas. O regime costuma ser de 100 mg/kg por via intravenosa a cada seis horas durante 7 a 14 dias (14 dias foi um tempo superior para uma infecção recentemente diagnosticada). A eflornitina parece ser tão efetiva quanto o melarsoprol contra a infecção avançada por *T. brucei gambiense*, porém sua eficácia contra o *T. brucei rhodesiense* é limitada pela resistência medicamentosa. A toxicidade decorrente da eflornitina é significativa, mas é consideravelmente menor que aquela do melarsoprol. Os efeitos colaterais incluem diarreia, vômitos, anemia, trombocitopenia, leucopenia e convulsões, e costumam ser reversíveis. A experiência aumentada com a eflornitina e a disponibilidade aumentada do composto nas regiões endêmicas podem levar a substituição da suramina, da pentamidina e do melarsoprol no tratamento da infecção por *T. brucei gambiense*.

D. Nifurtimox

O nifurtimox, um nitrofurano, é o fármaco mais comumente utilizado para a tripanossomíase americana (doença de Chagas). Ele também está sendo estudado no tratamento da tripanossomíase africana, principalmente em combinação com a eflornitina. O nifurtimox é bem absorvido depois da administração oral e é eliminado com uma meia-vida plasmática de cerca de três horas. O fármaco é administrado em uma dosagem de 8 a 10 mg/kg/dia (divididos em 3 a 4 doses) por via oral durante 3 a 4 meses no tratamento da doença de Chagas aguda. O nifurtimox diminui a gravidade da doença aguda e comumente elimina os parasitas detectáveis, mas costuma ser ineficaz na erradicação plena da infecção. Dessa maneira, com frequência, ele falha em evitar a progressão para as síndromes gastrintestinal e cardíaca associadas à infecção crônica, que são as consequências clínicas mais importantes da infecção por *Trypanosoma cruzi*. A eficácia pode variar em diferentes regiões da América do Sul, possivelmente estando relacionada com a resistência medicamentosa em algumas regiões. O nifurtimox não mostrou ser eficaz no tratamento da doença de Chagas crônica. A toxicidade relacionada com o fármaco é comum. Os efeitos colaterais compreendem náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, exantemas, inquietação, insônia, neuropatias e convulsões. Esses efeitos geralmente são reversíveis, mas costumam levar à interrupção da terapia antes do término de uma série padronizada.

E. Benznidazol

O benznidazol é um nitroimidazol administrado por via oral que parece ter eficácia similar àquela observada para o nifurtimox no tratamento da doença de Chagas aguda. A disponibilidade do fármaco atualmente está limitada. As toxicidades importantes incluem neuropatia periférica, exantema, sintomas gastrintestinais e mielossupressão.

F. Anfotericina

Este importante fármaco antifúngico (ver Capítulo 48) é uma terapia alternativa para a leishmaniose visceral, em especial nas regiões da Índia com alto nível de resistência ao estibogluconato de sódio. A anfotericina lipossomal mostrou excelente eficácia em uma dose de 3 mg/kg/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5, 14 e 21. A anfotericina não lipossomal (1 mg/kg por via intravenosa em dias alternados durante 30 dias) é muito menos dispendiosa, também eficaz e amplamente utilizada na Índia. A anfotericina também é empregada para a leishmaniose cutânea em algumas regiões. O uso da anfotericina, e principalmente das preparações lipossomais, é limitado nos países em desenvolvimento em virtude da dificuldade de administração, do custo e da toxicidade.

G. Miltefosina

A miltefosina é um análogo alquilfosfocolina que é o primeiro fármaco oral efetivo para a leishmaniose visceral. Recentemente, demonstrou-se a excelente eficácia no tratamento da leishmaniose visceral na Índia, onde é administrada por via oral (2,5 mg/kg/dia com esquemas de dosagem variados) durante 28 dias. Também demonstrou-se que é efetiva nos regimes que incluem uma dose única de anfotericina lipossomal seguida por 7 a 14 dias de miltefosina. Uma série de 28 dias de miltefosina (2,5 mg/kg/dia) também foi efetiva para o tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo. Os vômitos e a diarreia são comuns, mas as reações tóxicas costumam ser de curta duração. As elevações transitórias nas enzimas hepáticas e a nefrotoxicidade também são observadas. O fármaco deve ser evitado na gravidez (ou em mulheres que possam engravidar dentro de dois meses do tratamento) por causa de seus efeitos teratogênicos. A miltefosina é registrada para o tratamento da leishmaniose visceral na Índia e em alguns outros países, sendo que — considerando as graves limitações de outros fármacos, inclusive administração parenteral, toxicidade e resistência — ela tem chance de se tornar o tratamento de escolha para essa doença. A resistência à miltefosina desenvolve-se prontamente *in vitro*. Para evitar esse problema, diversas combinações do fármaco, inclusive miltefosina com antimoniais, anfotericina ou paromomicina, estão sendo pesquisadas.

H. Paromomicina

O sulfato de paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo que, até pouco tempo, era utilizado em parasitologia apenas para a terapia oral de infecções parasitárias intestinais (ver texto anterior). Recentemente, ele foi desenvolvido para o tratamento da leishmaniose visceral. Um estudo de fase 3 na Índia mostrou excelente eficácia para essa doença, com uma dosagem intramuscular diária de 11 mg/kg durante 21 dias, proporcionando uma taxa de cura de 95% e igualdade na comparação com a anfotericina. O fármaco foi registrado para o tratamento da leishmaniose visceral na Índia em 2006. Contudo, um estudo recente mostrou eficácia pior na África, com a taxa de cura para a paromomicina muito inferior àquela observada com o estibogluconato de sódio. Nos estudos iniciais, a paromomicina foi bem tolerada, com dor branda comum no sítio da injeção, ototoxicidade incomum, elevações reversíveis das enzimas hepáticas e ausência de nefrotoxicidade. O custo da paromomicina é muito mais baixo que o da anfotericina lipossomal ou da miltefosina, as outras terapias novas e promissoras para a leishmaniose visceral.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Albendazol
Oral: comprimidos de 200 mg

Artemeter/lumefantrina
Oral: comprimidos com 20 mg de artemeter/120 mg de lumefantrina

Artesunato*

Atovaquona
Oral: suspensão de 750 mg/5 mL

Atovaquona-proguanila
Oral: comprimidos com 250 mg de atovaquona + 100 mg de proguanila; comprimidos pediátricos com 62,5 mg de atovaquona + 25 mg de proguanila

Cloroquina
Oral: comprimidos de 250 e 500 mg (equivalente a 150 e 300 mg de base, respectivamente)
Parenteral: 50 mg/mL (equivalente a 40 mg/mL de base) para injeção

Clindamicina
Oral: cápsulas de 75, 150, 300 mg; suspensão de 75 mg/5 mL
Parenteral: 150 mg/mL para injeção

Doxiciclina
Oral: cápsulas de 20, 50, 100 mg; comprimidos de 50, 100 mg; suspensão de 25 mg/5 mL; xarope de 50 mg/5 mL
Parenteral: 100, 200 mg para injeção

Eflornitina
Parenteral: 200 mg/mL para injeção

Iodoquinol
Oral: comprimidos de 210, 650 mg

Mefloquina
Oral: comprimidos de 250 mg

Melarsoprol*

Metronidazol
Oral: comprimidos de 250, 500 mg; cápsulas de 375 mg; comprimidos de liberação estendida de 750 mg
Parenteral: 5 mg/mL

Nifurtimox*

Nitazoxanida
Oral: comprimidos de 500 mg; pó para solução oral com 100 mg/5 mL

Paromomicina
Oral: cápsulas de 250 mg

Pentamidina
Aerossol: 300 mg em pó
Parenteral: pó com 300 mg para injeção

Primaquina
Oral: comprimido de 26,3 mg (equivalente a 15 mg de base)

Pirimetamina
Oral: comprimidos de 25 mg

Gluconato de quinidina
Parenteral: 80 mg/mL (equivalente a 50 mg/mL de base) para injeção

Quinina
Oral: comprimidos de 260 mg; cápsula de 200, 260, 325 mg

Estibogluconato de sódio*

Sulfadoxina e pirimetamina
Oral: comprimidos de 500 mg de sulfadoxina mais 25 mg de pirimetamina

Suramina*

Tinidazol
Oral: comprimidos de 250, 500 mg

*Disponível nos Estados Unidos apenas a partir do Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

REFERÊNCIAS

Gerais

Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2010;Supplement.

Infecções intestinais por protozoários

Blessmann J et al.: Treatment of amoebic liver abscess with metronidazole alone or in combination with ultrasound-guided needle aspiration: A comparative, prospective and randomized study. Trop Med Int Health 2003;8:1030.

Fox LM, Saravolatz LD: Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. Clin Infect Dis 2005;40:1173.

Haque R et al.: Amebiasis. N Engl J Med 2003;348:1565.

Petri WA: Therapy of intestinal protozoa. Trends Parasitol 2003;19:523.

Pierce KK et al.: Update on human infections caused by intestinal protozoa. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:12.

Pritt BS, Clark DG: Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008;83:1154.

Rossignol JF: *Cryptosporidium* and *Giardia*: Treatment options and prospects for new drugs. Exp Parasitol 2010;124:45.

Malária

Baird JK: Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med 2005;352:1565.

Baird JK: Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. Clin Microbiol Rev 2009;22:508.

Barnes KI et al.: Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: A randomised study. Lancet 2004;363:1598.

Boggild AK et al.: Atovaquone-proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). Am J Trop Med Hyg 2007;76:208.

Dondorp AM et al.: Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med 2009;361:455.

Dondorp A et al.: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. Lancet 2005;366:717.

Dondorp AM et al.: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. Lancet 2010;376:1647.

Dorsey G et al.: Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: A randomized trial. JAMA 2007;297:2210.

Efferth T, Kaina B: Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. Crit Rev Toxicol 2010;40:405.

Freedman DO: Malaria prevention in short-term travelers. N Engl J Med 2008;359:603.

Greenwood BM et al.: Malaria. Lancet 2005;365:1487.

Hill DR et al.: Primaquine: Report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg 2006;75:402.

Nosten F, White NJ: Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2007;77(Suppl 6):181.

Nosten F et al.: Antimalarial drugs in pregnancy: A review. Curr Drug Saf 2006;1:1.

Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829.

Stepniewska K, White NJ: Pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1589.
Taylor WR, White NJ: Antimalarial drug toxicity: A review. Drug Saf 2004; 27:25.
White NJ: Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis 2007;7:549.
White NJ: Qinghaosu (artemisinin): The price of success. Science 2008;320:330.
Whitty CJ, et al.: Malaria: An update on treatment of adults in non-endemic countries. Br Med J 2006;333:241.
World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. Geneva. 2010. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.htm

Outras infecções por protozoários

Amato VS et al.: Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: Systematic review. Am J Trop Med Hyg 2007;77:266.
Aronson NE et al.: A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous Leishmania major infection. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e628.
Bhattacharya SK et al.: Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. J Infect Dis 2007;196:591.
Bisser S et al.: Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. J Infect Dis 2007;195:322.
Brun R et al.: Human African trypanosomiasis. Lancet 2010;375:148.
Chappuis F et al.: Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol 2007;5:873.
Croft SL, Barrett MP, Urbina JA: Chemotherapy of trypanosomiases and leishmaniasis. Trends Parasitol 2005;21:508.
Hailu A et al.: Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: A multicentre, open-label, randomized trial. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e709.
Jackson Y et al.: Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clin Infect Dis 2010;51:e69.
Lescure FX et al.: Chagas disease: Changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis 2010;10:556.
Murray HW et al.: Advances in leishmaniasis. Lancet 2005;366:1561.
Priotto G et al.: Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. Lancet 2009;374:56.
Rassi A et al.: Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388.
Reithinger R et al.: Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2007;7:581.
Schmid C et al.: Effectiveness of a 10-day melarsoprol schedule for the treatment of late-stage human African trypanosomiasis: Confirmation from a multinational study (IMPAMEL II). J Infect Dis 2005;191:1922.
Soto J et al.: Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2008;78:210.
Sundar S et al.: Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2007;356:2571.
Sundar S et al.: New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: Single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. Clin Infect Dis 2008;47:1000.
Sundar S et al.: Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002;347:1739.
Tuon FF et al.: Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. Int J Dermatol 2008;47:109.
van Griensven J, et al.: Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010;10:184.
Vélez I et al.: Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010;83:351.
Wortmann G et al.: Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010;83:1028.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esta criança apresenta malária por *P. falciparum* aguda, sendo que sua letargia e seus exames laboratoriais anormais são compatíveis com a progressão para a doença grave. Ela deve ser hospitalizada e tratada em caráter de urgência com artesunato intravenoso ou, quando este não estiver disponível, quinina ou quinidina intravenosa. A menina deve ser acompanhada com rigor para a progressão para a malária grave, em particular para as complicações neurológicas, renais ou pulmonares, e, quando tratada com quinina ou quinidina, deve ser submetida à monitoração cardíaca para as toxicidades potenciais.

CAPÍTULO 53

Farmacologia clínica dos fármacos anti-helmínticos

Philip J. Rosenthal, M.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem peruano de 29 anos de idade se apresenta com o achado acidental de um cisto hepático com 10 por 8 por 8 cm em uma imagem de tomografia computadorizada (TC) abdominal. O paciente teve dois dias de dor abdominal e febre, sendo que seu exame clínico e a TC eram compatíveis com apendicite. Há dez anos, o paciente emigrou para os Estados Unidos vindo de uma zona rural do Peru, onde sua família comercializa peles de carneiro. Seu pai e sua irmã sofreram ressecções de massas abdominais, mas os detalhes de seus diagnósticos não estão disponíveis. Qual é o diagnóstico diferencial desse paciente? Quais são os planos diagnósticos e terapêuticos?

■ QUIMIOTERAPIA DAS INFECÇÕES HELMÍNTICAS

Os helmintos ("vermes") são organismos multicelulares que infectam um número elevado de seres humanos e provocam uma ampla gama de doenças. Mais de 1 bilhão de pessoas estão infectadas por nematódeos intestinais, sendo que muitos milhões estão infectados por filárias, trematódeos e tênias. Esses organismos constituem um problema ainda maior em animais domésticos. Muitos fármacos, os quais são direcionados contra inúmeros alvos distintos, estão disponíveis para tratar as infecções helmínticas. Em muitos casos, principalmente no mundo em desenvolvimento, a meta consiste em controlar a infecção, com a eliminação da maioria dos parasitas pelo controle dos sintomas da doença e pela diminuição da transmissão da infecção. Em outros casos, a eliminação completa dos parasitas consiste na meta da terapia, embora essa meta possa ser desafiadora com determinadas infecções helmínticas, por causa da eficácia limitada dos fármacos e da frequente reinfecção depois da terapia em regiões endêmicas.

A Tabela 53-1 lista as principais infecções por helmintos e fornece uma diretriz para o fármaco de escolha e para os fármacos alternativos para cada infecção. No texto a seguir, esses fármacos são dispostos em ordem alfabética. Em geral, os parasitas devem ser identificados antes que se inicie o tratamento.

ALBENDAZOL

O albendazol, um anti-helmíntico oral de largo espectro, é o fármaco de escolha e está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da doença hidática e da cisticercose. Ele também é empregado no tratamento da oxiuríase e de infecções por tênias, ascaridíase, tricuríase e estrongiloidíase.

Farmacologia básica

O albendazol é um benzimidazol carbamato. Depois da administração oral, ele é absorvido de forma errática (aumentada com uma refeição gordurosa) e, em seguida, sofre rapidamente o metabolismo de primeira passagem no fígado, gerando o metabólito ativo sulfóxido de albendazol. Ele alcança concentrações plasmáticas máximas variáveis em cerca de três horas depois de uma dose oral de 400 mg e possui uma meia-vida plasmática de 8 a 12 horas. O sulfóxido fica, em sua maioria, ligado à proteína, distribui-se bem pelos tecidos e penetra na bile, no líquido cerebrospinal e nos cistos hidáticos. Os metabólitos do albendazol são excretados na urina.

Acredita-se que os benzimidazóis agem contra os nematódeos ao inibirem a síntese de microtúbulos. O albendazol também possui efeitos larvicidas na doença hidática, na cisticercose, na ascaridíase, nas infecções por tênias e nos efeitos ovicidas na ascaridíase, na ancilostomíase e na tricuríase.

Usos clínicos

O albendazol é administrado com o estômago vazio quando empregado contra parasitas intraluminais, mas com uma refeição gordurosa quando usado contra parasitas teciduais.

A. Ascaridíase, tricuríase e infecções por ancilóstamo e oxiúros

Para adultos e crianças com mais de dois anos com ascaridíase e infecções por ancilóstamo, o tratamento consiste em uma dose única de 400 mg por via oral (repetida por 2 a 3 dias para

TABELA 53-1 Fármacos para o tratamento de infecções por helmintos[1]

Organismo infectante	Fármaco de escolha	Fármacos alternativos
Nematódeos		
Ascaris lumbricoides	Albendazol ou pamoato de pirantel ou mebendazol	Ivermectina, piperazina
Trichuris trichiura	Mebendazol ou albendazol	Ivermectina
Necator americanus; *Ancylostoma duodenale*	Albendazol ou mebendazol ou pamoato de pirantel	
Strongyloides stercoralis	Ivermectina	Albendazol ou tiabendazol
Enterobius vermicularis (oxiuros)	Mebendazol ou pamoato de pirantel	Albendazol
Trichinella spiralis (triquinose)	Mebendazol ou albendazol; acrescentar corticosteroides para a infecção grave	
Espécies de *Trichostrongylus*	Pamoato de pirantel ou mebendazol	Albendazol
Larva migrans cutânea (erupção serpiginosa)	Albendazol ou ivermectina	Tiabendazol (tópico)
Larva migrans visceral	Albendazol	Mebendazol
Angiostrongylus cantonensis	Albendazol ou mebendazol	
Wuchereria bancrofti (filaríase); *Brugia malayi* (filaríase); eosinofilia tropical; *Loa loa* (loíase)	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Onchocerca volvulus (oncocercíase)	Ivermectina	
Dracunculus medinensis (verme da guiné)	Metronidazol	Tiabendazol ou mebendazol
Capillaria philippinensis (capilaríase intestinal)	Albendazol	Mebendazol
Trematódeos		
Schistosoma haematobium (bilharzíase)	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum	Praziquantel	
Clonorchis sinensis (trematódeo hepático); espécies de *Opisthorchis*	Praziquantel	Albendazol
Paragonimus westermani (trematódeo pulmonar)	Praziquantel	Bitionol
Fasciola hepatica (trematódeo do fígado de carneiro)	Bitionol ou triclabendazol	
Fasciolopsis buski (trematódeo do intestino grosso)	Praziquantel ou niclosamida	
Heterophyes heterophyes: *Metagonimus yokogawai* (trematódeos do intestino delgado)	Praziquantel ou niclosamida	
Cestódeos		
Taenia saginata (tênia do boi)	Praziquantel ou niclosamida	Mebendazol
Diphyllobothrium latum (tênia do peixe)	Praziquantel ou niclosamida	
Taenia solium (tênia do porco)	Praziquantel ou niclosamida	
Cisticercose (estágio larvar da tênia do porco)	Albendazol	Praziquantel
Hymenolepis nana (tênia anã)	Praziquantel	Niclosamida, nitazoxanida
Echinococcus granulosus (doença hidática); *Echinococcus multilocularis*	Albendazol	

[1]Informações adicionais podem ser obtidas a partir do Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Disease Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (www.cdc.gov). Alguns dos fármacos listados geralmente não estão disponíveis nos Estados Unidos.

infecções intensas por áscaris e em duas semanas para infecções por oxiúros). Em geral, esses tratamentos alcançam boas taxas de cura e acentuada redução nas contagens de ovos naqueles não curados. Atualmente, para a tricuríase, recomendam-se três doses orais diárias de 400 mg de albendazol. Uma metanálise recente mostrou que o albendazol é superior ao mebendazol ou ao pamoato de pirantel para o tratamento da infecção por tênias; outros estudos mostraram que três doses de mebendazol e albendazol aumentaram a depuração fecal dos ovos em comparação com tratamentos isolados, com o albendazol sendo superior ao mebendazol. As taxas de cura para a tricuríase com o albendazol em dose única ou mebendazol

foram inferiores a 30%, o que sugere que o regime de três doses citado anteriormente, ou outros fármacos (p. ex., ivermectina), poderia ser superior.

B. Doença hidática

O albendazol é o tratamento de escolha para a terapia clínica e é um auxiliar útil para a remoção cirúrgica ou a aspiração de cistos. Ele é mais ativo contra o *Echinococcus granulosus* do que contra o *E. multilocularis*. A dosagem é de 400 mg, duas vezes ao dia com as refeições durante um mês ou mais. A terapia diária por até seis meses foi bem tolerada. Uma estratégia terapêutica reportada consiste em tratar com albendazol e praziquantel, avaliar a resposta depois de um mês ou mais e, dependendo da resposta, em seguida tratar o paciente com quimioterapia continuada ou com uma combinação de terapia cirúrgica e medicamentosa.

C. Neurocisticercose

As indicações para a terapia clínica para a neurocisticercose são controversas, pois a terapia anti-helmíntica não é nitidamente superior à terapia com corticosteroides isolada e pode exacerbar a doença neurológica. É provável que a terapia seja mais apropriada para os cistos intraventriculares ou parenquimatosos sintomáticos. Os corticosteroides geralmente são administrados com o fármaco anti-helmíntico para diminuir a inflamação causada pelos organismos em fase terminal. Hoje, o albendazol é considerado o fármaco de escolha em relação ao praziquantel devido a série mais curta, custo menor, penetração melhorada no espaço subaracnoide e níveis medicamentosos aumentados (em oposição aos níveis diminuídos do praziquantel) quando administrado com corticosteroides. O albendazol é fornecido em uma dose de 400 mg duas vezes ao dia por até 21 dias.

D. Outras infecções

O albendazol é o fármaco de escolha no tratamento da larva migrans cutânea (400 mg por dia por três dias), da larva migrans visceral (400 mg, duas vezes ao dia por cinco dias), da capilaríase intestinal (400 mg por dia por 10 dias), das infecções por microsporídeos (400 mg, duas vezes ao dia por duas semanas ou mais) e na gnatostomíase (400 mg, duas vezes ao dia por três semanas). Ele também exibe atividade contra a triquinose (400 mg, duas vezes ao dia por 1 a 2 semanas) e na clonorquíase (400 mg, duas vezes ao dia por uma semana). Ocorreram relatos de alguma eficácia no tratamento da opistorquíase, da toxocaríase e da loíase, bem como relatos conflitantes de eficácia na giardíase e na teníase. O albendazol está incluído nos programas para controle da filaríase linfática, mas parece ser menos ativo que a dietilcarbamazina ou que a ivermectina para essa finalidade. O albendazol tem sido recomendado como terapia empírica para tratar aqueles que voltam dos trópicos com eosinofilia inexplicável persistente.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Quando utilizado por 1 a 3 dias, o albendazol é quase isento de efeitos colaterais significativos. Desconforto epigástrico brando e transitório, diarreia, cefaleia, náuseas, tontura, mal-estar e insônia podem acontecer. No uso a longo prazo para a doença hidática, o albendazol é bem tolerado, mas pode provocar desconforto abdominal, cefaleias, febre, fadiga, alopecia, aumentos nas enzimas hepáticas e pancitopenia.

As contagens sanguíneas e as provas de função hepática devem ser monitoradas durante a terapia a longo prazo. O fármaco não deve ser administrado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a outros fármacos benzimidazólicos ou para aqueles com cirrose. A segurança do albendazol na gravidez e em crianças com menos de dois anos não foi estabelecida.

BITIONOL

O bitionol é uma alternativa ao triclabendazol para o tratamento da fasciolíase (trematódeo do fígado de carneiro). O bitionol também é um fármaco alternativo no tratamento da paragonimíase pulmonar.

Farmacologia básica

Depois da ingestão, o bitionol alcança os níveis sanguíneos máximos em 4 a 8 horas. A excreção parece ocorrer principalmente pelos rins.

Usos clínicos

Para o tratamento da paragonimíase e da fasciolíase, a dosagem do bitionol é de 30 a 50 mg/kg em duas ou três doses divididas, administradas por via oral depois das refeições em dias alternados durante 10 a 15 doses. Para a paragonimíase pulmonar, as taxas de cura são superiores a 90%. Para a paragonimíase cerebral, pode haver a necessidade de séries repetidas da terapia.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Os efeitos colaterais, que acontecem em até 40% dos pacientes, costumam ser brandos e transitórios, mas, ocasionalmente, sua gravidade requer a interrupção da terapia. Esses problemas incluem diarreia, cólicas abdominais, anorexia, náuseas, vômitos, tontura e cefaleia. As erupções cutâneas podem acontecer depois de uma semana ou mais de terapia, sugerindo uma reação aos antígenos liberados a partir dos trematódeos em fase terminal.

CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

A dietilcarbamazina é o fármaco de escolha no tratamento da filaríase, da loíase e da eosinofilia tropical. Ela foi substituída pela ivermectina para o tratamento da oncocercíase.

Farmacologia básica

A dietilcarbamazina, um derivado piperazínico sintético, é comercializada como um citrato. O fármaco é rapidamente absorvido a partir do trato gastrintestinal; depois de uma dose de 0,5 mg/kg, os níveis plasmáticos máximos são alcançados dentro de 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática é de 2 a 3 horas na presença de urina ácida, mas de cerca de 10 horas quando a urina é alcalina, um efeito de retenção de Henderson-Hasselbalch (ver Capítulo 1). O fármaco equilibra-se rapidamente com todos os tecidos, exceto o tecido adiposo. Ele é excretado principalmente na urina como um fármaco inalterado e como o metabolito N-óxido. A dosagem pode precisar ser reduzida

nos pacientes com alcalose urinária persistente ou comprometimento renal.

A dietilcarbamazina imobiliza as microfilárias e altera sua estrutura de superfície, deslocando-as dos tecidos e tornando-as mais suscetíveis à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro. O modo de ação contra os vermes adultos é desconhecido.

Usos clínicos

O fármaco deve ser administrado depois das refeições.

A. *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori* e *Loa loa*

A dietilcarbamazina é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções por esses parasitas por causa de sua eficácia e pela ausência de reações adversas graves. As microfilárias de todas as espécies são mortas rapidamente; os parasitas adultos são mortos mais lentamente, exigindo, com frequência, várias séries de tratamento. O fármaco é altamente eficaz contra o *L. loa* adulto. Não se sabe a extensão em que os adultos de *W. bancrofti* e *B. malayi* são mortos, mas, depois da terapia apropriada, as microfilárias não reaparecem na maioria dos pacientes.

Essas infecções são tratadas por 2 ou (para *L. loa*) ou 3 semanas, com doses baixas iniciais para reduzir a incidência de reações alérgicas às microfilárias em fase terminal. Esse regime consiste em 50 mg (1 mg/kg em crianças) no dia 1, três doses de 50 mg no dia 2, três doses de 100 mg (2 mg/kg em crianças) no dia 3 e, em seguida, 2 mg/kg três vezes ao dia até completar a série de 2 a 3 semanas.

Os anti-histamínicos podem ser administrados durante os primeiros dias da terapia para limitar as reações alérgicas, sendo que os corticosteroides devem ser iniciados e as doses de dietilcarbamazina devem ser diminuídas ou interrompidas quando as reações graves acontecem. As curas podem requerer várias séries de tratamento. Para pacientes com cargas de vermes *L. loa* muito elevadas (mais de 2.500 parasitas circulantes/mL), as estratégias para diminuir os riscos de toxicidade grave incluem a aférese, quando disponível, para remover as microfilárias antes do tratamento com dietilcarbamazina, ou a terapia com albendazol, o qual tem ação mais lenta e é mais bem tolerado, antes da terapia com dietilcarbamazina ou ivermectina.

A dietilcarbamazina também pode ser empregada para a quimioprofilaxia (300 mg por semana ou 300 mg em três dias sucessivos a cada mês durante a loíase; 50 mg por mês para a filaríase bancroftiana ou malaiana).

B. Outros usos

Para a eosinofilia tropical, a dietilcarbamazina é administrada por via oral em uma dose de 2 mg/kg, três vezes ao dia durante sete dias. A dietilcarbamazina é efetiva nas infecções por *Mansonella streptocerca*, pois mata adultos e microfilárias. Contudo, informações limitadas sugerem que o fármaco não é efetivo contra *M. ozzardi* adulto ou *M. perstans* e que possui atividade limitada contra as microfilárias desses parasitas. Uma importante aplicação da dietilcarbamazina consistiu no tratamento em massa para reduzir a prevalência da infecção por *W. bancrofti*, geralmente em combinação com a ivermectina ou o albendazol. Essa estratégia levou a um excelente progresso no controle da doença em inúmeros países.

Reações adversas, contraindicações e precauções

As reações à dietilcarbamazina, que costumam ser brandas e transitórias, incluem cefaleia, mal-estar, anorexia, fraqueza, náuseas, vômitos e tontura. Os efeitos colaterais também ocorrem como consequência da liberação de proteínas a partir das microfilárias em fase terminal ou de vermes adultos. As reações geralmente são intensas com a oncocercíase, mas a dietilcarbamazina não é mais utilizada para essa infecção, pois a ivermectina é igualmente eficaz e menos tóxica. As reações às microfilárias em fase terminal costumam ser brandas na *W. bancrofti*, mais intensas na *B. malayi* e ocasionalmente graves nas infecções por *L. loa*. As reações incluem febre, mal-estar, exantema papular, cefaleia, sintomas gastrintestinais, tosse, dor torácica e dor muscular ou articular. A leucocitose é comum. A eosinofilia pode aumentar com o tratamento. A proteinúria também pode acontecer. Os sintomas são mais prováveis de ocorrer nos pacientes com infestações intensas de microfilárias. Foram descritas hemorragias retinianas e, raramente, encefalopatia.

Entre o terceiro e o décimo segundo dias de tratamento, as reações locais podem acontecer nas proximidades de vermes imaturos ou adultos em fase terminal. Elas incluem linfangite com edemas localizados na infecção por *W. bancrofti* e *B. malayi*, pequenas pápulas na pele na infecção por *L. loa* e pápulas planas nas infecções por *M. streptocerca*. Os pacientes com crises de linfangite devido à infecção por *W. bancrofti* ou *B. malayi* devem ser tratados durante um período intercrises.

Aconselha-se cautela quando se emprega a dietilcarbamazina nos pacientes com hipertensão ou doença renal.

DOXICICLINA

Este antibiótico tetraciclínico é descrito com mais detalhes no Capítulo 44. Recentemente, demonstrou-se que a doxiciclina possui atividade macrofilaricida significativa contra a *W. bancrofti*, sugerindo melhor atividade que qualquer outro fármaco disponível contra os vermes adultos. A atividade também é percebida contra a oncocercíase. A doxiciclina atua de maneira indireta ao matar a *Wolbachia*, um simbionte bacteriano intracelular dos parasitas filariais. Ela pode vir a ser um fármaco importante para a filaríase, tanto para o tratamento da doença ativa quanto em campanhas de quimioterapia em massa.

IVERMECTINA

A ivermectina é o fármaco de escolha na estrongiloidíase e na oncocercíase. Também é um fármaco alternativo para várias outras infecções por helmintos.

Farmacologia básica

A ivermectina, uma lactona macrocíclica semissintética, é uma mistura de avermectina B_{1a} e B_{1b}. Ela deriva do actinomiceto do solo *Streptomyces avermitilis*.

A ivermectina é utilizada em seres humanos apenas por via oral. Ela é rapidamente absorvida, atingindo as concentrações plasmáticas máximas em quatro horas depois de uma dose de 12 mg. O fármaco apresenta uma ampla distribuição tecidual e um volume de distribuição de cerca de 50 L.

Sua meia-vida é de cerca de 16 horas. A excreção do fármaco e de seus metabolitos é quase exclusivamente por via fecal.

A ivermectina parece paralisar os nematódeos e os artrópodes ao intensificar a transmissão de sinais nos nervos periféricos mediada pelo ácido γ-aminobutírico (GABA). Na oncocercíase, a ivermectina é microfilaricida. Ela não mata efetivamente os vermes adultos, porém bloqueia a liberação de microfilárias durante alguns meses após a terapia. Depois de uma única dose padronizada, as microfilárias na pele diminuem rapidamente dentro de 2 a 3 dias, permanecem baixas por meses e, em seguida, aumentam gradualmente; as microfilárias na câmara anterior do olho diminuem lentamente com o passar dos meses, depurando mais adiante, e então reaparecem gradualmente. Com doses repetidas de ivermectina, o fármaco parece ter uma ação macrofilaricida de baixo nível e parece reduzir permanentemente a produção de microfilárias.

Usos clínicos

A. Oncocercíase

O tratamento se faz com uma dose única oral de ivermectina, 150 mcg/kg em água com o estômago vazio. As doses são repetidas; os regimes variam desde mensais a esquemas de dosagem menos frequentes (a cada 6 a 12 meses). Depois da terapia aguda, o tratamento é repetido em intervalos de 12 meses até que os vermes adultos morram, o que pode levar 10 anos ou mais. Com o primeiro tratamento apenas, os pacientes com microfilárias na córnea ou na câmara anterior podem ser tratados com corticosteroides para evitar as reações oculares inflamatórias.

A ivermectina também desempenha um papel primordial no controle da oncocercíase. Os tratamentos em massa anuais levaram a importantes reduções na transmissão da doença. Contudo, a evidência de responsividade diminuída depois da administração em massa de ivermectina tem gerado preocupação em relação à seleção de parasitas resistentes a fármacos.

B. Estrongiloidíase

O tratamento consiste em duas doses diárias de 200 mcg/kg. Nos pacientes imunossuprimidos com infecção disseminada, a repetição do tratamento frequentemente é necessária, sendo que a cura pode não ser possível. Nesse caso, a terapia supressiva — ou seja, uma vez ao mês — pode ser valiosa.

C. Outros parasitas

A ivermectina reduz as microfilárias nas infecções por *B. malayi* e *M. ozzardi*, mas não nas infecções por *M. perstans*. Ela tem sido utilizada com a dietilcarbamazina e o albendazol para o controle da *W. bancrofti*, mas não mata os vermes adultos. Na loíase, embora o fármaco reduza as concentrações de microfilárias, ocasionalmente pode induzir reações graves e parece ser mais perigoso nesse sentido que a dietilcarbamazina. A ivermectina também é efetiva no controle de escabiose, piolhos e larva migrans cutânea, bem como na eliminação de uma grande proporção de áscaris.

Reações adversas, contraindicações e precauções

No tratamento da estrongiloidíase, os efeitos colaterais infrequentes incluem fadiga, tontura, náuseas, vômitos, dor abdominal e exantemas. No tratamento da oncocercíase, os efeitos colaterais decorrem principalmente da morte de microfilárias e podem incluir febre, cefaleia, tontura, sonolência, fraqueza, exantema, prurido aumentado, diarreia, dores articulares e musculares, hipotensão, taquicardia, linfadenite, linfangite e edema periférico. Essa reação começa no primeiro dia e atinge o máximo no segundo dia depois do tratamento. Ela acontece em 5 a 30% das pessoas e geralmente é branda, mas pode ser mais frequente e mais grave nos indivíduos que não residem há muito tempo em regiões endêmicas para a oncocercíase. Uma reação mais intensa ocorre em 1 a 3% das pessoas, e uma reação grave ocorre em 0,1%, englobando febre alta, hipotensão e broncospasmo. Os corticosteroides estão indicados nesses casos, por vezes durante vários dias. A toxicidade diminui com a dosagem repetida. Os edemas e abscessos ocasionalmente acontecem em 1 a 3 semanas, presumivelmente nos locais de vermes adultos.

Alguns pacientes desenvolvem opacificações da córnea e outras lesões oculares vários dias depois do tratamento. Essas reações raramente são graves e, em geral, resolvem sem tratamento com corticosteroide.

É melhor evitar o uso concomitante de ivermectina com outros fármacos que aumentem a atividade do GABA, como barbitúricos, benzodiazepínicos e ácido valproico. A ivermectina não deve ser utilizada durante a gravidez. A segurança em crianças com menos de cinco anos não foi estabelecida.

MEBENDAZOL

O mebendazol é um benzimidazol sintético que apresenta um amplo espectro de atividade anti-helmíntica e uma baixa incidência de efeitos colaterais.

Farmacologia básica

Menos de 10% do mebendazol administrado por via oral são absorvidos. O fármaco absorvido se liga à proteína (> 90%), é rapidamente convertido em metabólitos inativos (principalmente durante sua primeira passagem pelo fígado) e possui uma meia-vida de 2 a 6 horas. Ele é excretado em sua maior parte na urina, principalmente como derivados descarboxilados. Além disso, uma parte do fármaco absorvido e de seus derivados é excretada na bile. A absorção é aumentada quando é ingerido com uma refeição gordurosa.

O mebendazol provavelmente atua pela inibição da síntese de microtúbulos; o fármaco original parece ser a forma ativa. A eficácia varia com o tempo do trânsito gastrintestinal, com a intensidade da infecção e, talvez, com a cepa do parasita. O fármaco mata tênias, áscaris e ovos de tricuríase.

Usos clínicos

O mebendazol está indicado para uso na ascaridíase, na tricuríase, nas infecções por tênias e oxiúros e em outras determinadas infecções helmínticas. Ele pode ser administrado antes ou depois das refeições; os comprimidos devem ser mastigados antes da deglutição. Para a infecção por oxiúros, a dosagem é de 100 mg em dose única, repetida em duas semanas. Para ascaridíase, tricuríase, teníase e infecções por tricoestrongilos, uma dosagem de 100 mg duas vezes ao dia por três dias é usada para adultos e para crianças com mais de dois anos. As taxas de cura são boas para as infecções por oxiúros e ascaridíase, mas foram desapontadoras em estudos recentes da tricuríase. Essas taxas também são menores para as infecções por tênias,

mas uma acentuada redução na carga de vermes acontece naqueles não curados. Para a capilaríase intestinal, o mebendazol é usado em uma dosagem de 200 mg duas vezes ao dia por 21 dias ou mais. Na triquinose, relatos limitados sugerem eficácia contra os vermes adultos no trato intestinal e contra as larvas teciduais. O tratamento consiste na administração do fármaco três vezes ao dia, com alimentos gordurosos, 200 a 400 mg por dose durante três dias e, em seguida, doses de 400 a 500 mg por 10 dias; os corticosteroides devem ser administrados ao mesmo tempo para as infecções graves.

Reações adversas, contraindicações e precauções

A terapia com mebendazol por curto prazo para os nematódeos intestinais é quase isenta de efeitos colaterais. Náuseas brandas, vômitos, diarreia e dor abdominal raramente foram reportados. Os efeitos colaterais raros, comumente com a terapia em dose alta, são reações de hipersensibilidade (exantema, urticária), agranulocitose, alopecia e elevação das enzimas hepáticas.

O mebendazol é teratogênico em animais e, por conseguinte, está contraindicado na gravidez. Ele deve ser empregado com cautela em crianças com menos de dois anos por causa da experiência limitada e dos raros relatos de convulsões nesse grupo etário. Os níveis plasmáticos podem ser diminuídos pelo uso concomitante de carbamazepina ou fenitoína e aumentados pela cimetidina. O mebendazol deve ser utilizado com cautela nos pacientes com cirrose.

METRIFONATO (TRICLORFON)

O metrifonato é um fármaco alternativo seguro e de baixo custo para o tratamento das infecções por *Schistosoma haematobium*. Ele não é ativo contra *S. mansoni* ou *S. japonicum* e não está disponível nos Estados Unidos.

Farmacologia básica

O metrifonato, um composto organofosfatado, é rapidamente absorvido após a administração oral. Depois da dose oral habitual, os níveis sanguíneos máximos são atingidos em 1 a 2 horas; a meia-vida é de cerca de 1,5 hora. A depuração parece acontecer por meio da transformação não enzimática em diclorvos, seu metabólito ativo. O metrifonato e o diclorvos são bem distribuídos para os tecidos e são completamente eliminados em 24 a 48 horas.

Acredita-se que o modo de ação esteja relacionado com a inibição da colinesterase. Essa inibição paralisa temporariamente os vermes adultos, resultando em seu deslocamento do plexo venoso vesical para as pequenas arteríolas dos pulmões, onde eles são aprisionados, envoltos pelo sistema imune e mortos. O fármaco não é efetivo contra os ovos do *S. haematobium*; os ovos vivos continuam a ser eliminados na urina durante vários meses depois que todos os vermes adultos tenham sido mortos.

Usos clínicos

No tratamento do *S. haematobium*, uma dose oral de 7,5 a 10 mg/kg é fornecida três vezes em intervalos de 14 dias. As taxas de cura nesse esquema são de 44 a 93%, com acentuadas reduções nas contagens de ovos naqueles que não são curados. O metrifonato também tem sido efetivo como um agente profilático quando administrado mensalmente em crianças em regiões altamente endêmicas, tendo sido utilizado em programas de tratamento em massa. Nas infecções mistas por *S. haematobium* e *S. mansoni*, o metrifonato tem sido combinado com sucesso com a oxamniquina.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Alguns estudos observam sintomas colinérgicos brandos e transitórios, incluindo náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, broncospasmo, cefaleia, sudorese, fadiga, fraqueza, tontura e vertigem. Esses sintomas podem começar em 30 minutos e persistir por até 12 horas.

O metrifonato não deve ser usado depois da exposição recente a inseticidas ou a fármacos que possam potencializar a inibição da colinesterase. Ele está contraindicado na gravidez.

NICLOSAMIDA

A niclosamida é um fármaco de segunda linha para o tratamento da maioria das infecções por cestódeos, mas não está disponível nos Estados Unidos.

Farmacologia básica

A niclosamida é um derivado da salicilamida. Ela parece ser minimamente absorvida pelo trato gastrintestinal — nem o fármaco, nem seus metabólitos foram recuperados a partir do sangue ou da urina.

Os vermes adultos (mas não os ovos) são rapidamente mortos, presumivelmente devido à inibição da fosforilação oxidativa ou pela estimulação da atividade da ATPase.

Usos clínicos

A dose de niclosamida para o adulto é de 2 g em dose única, administrados pela manhã com o estômago vazio. Os comprimidos devem ser totalmente mastigados e, em seguida, deglutidos com água.

A. *Taenia saginata* (tênia do boi), *T. solium* (tênia do porco) e *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe)

Uma dose única de 2 g de niclosamida resulta em taxas de cura superiores a 85% para o *D. latum* e de cerca de 95% para a *T. saginata*. É provável que esse fármaco seja igualmente efetivo contra a *T. solium*. Teoricamente, a cisticercose pode ocorrer depois do tratamento de infecções por *T. solium*, pois os ovos viáveis são liberados na luz intestinal depois da digestão dos segmentos, mas nenhum caso foi relatado.

B. Outros cestódeos

Muitos pacientes tratados com niclosamida para infecções por *Hymenolepsis diminuta* e *Dipylidium caninum* são curados com uma série de sete dias de tratamento; poucos precisam de uma segunda série. O praziquantel é superior para a infecção por *Hymenolepsis nana* ("tênia anã"). A niclosamida não é efetiva contra a cisticercose ou a doença hidática.

C. Infecções por trematódeos intestinais

A niclosamida pode ser empregada como um fármaco alternativo no tratamento das infecções por *Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* e *Metagonimus yokogawai*. A dosagem preconizada é administrada em três doses em dias alternados.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Eventos adversos infrequentes, brandos e transitórios incluem náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. O consumo de álcool deve ser evitado no dia do tratamento e durante um dia depois. A segurança do fármaco não foi estabelecida na gravidez ou para crianças com menos de dois anos.

OXAMNIQUINA

A oxamniquina é uma alternativa ao praziquantel para o tratamento das infecções por *S. mansoni*. Ela tem sido extensivamente utilizada para o tratamento em massa. O fármaco não é efetivo contra *S. haematobium* ou *S. japonicum* e não está disponível nos Estados Unidos.

Farmacologia básica

A oxamniquina, uma tetra-hidroquinolina semissintética, é prontamente absorvida por via oral; ela deve ser administrada com o alimento. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 2,5 horas. O fármaco é extensamente metabolizado em metabólitos inativos e excretado na urina — até 75% nas primeiras 24 horas. Foram observadas variações interpessoais na concentração sérica, o que pode explicar algumas falhas de tratamento.

A oxamniquina é ativa contra os estágios maduro e imaturo do *S. mansoni*, mas não parece ser cercaricida. O mecanismo de ação é desconhecido. A contração e a paralisia dos vermes resultam em descolamento das vênulas terminais no mesentério e em trânsito até o fígado, onde muitos morrem; as fêmeas sobreviventes voltam aos vasos mesentéricos, mas param de depositar ovos. As cepas de *S. mansoni* em diferentes regiões do mundo variam em sensibilidade. A oxamniquina tem sido eficaz em casos de resistência ao praziquantel.

Usos clínicos

A oxamniquina é segura e eficaz em todos os estágios da doença por *S. mansoni*, inclusive a hepatoesplenomegalia avançada. Na síndrome aguda (de Katayama), o tratamento resulta no desaparecimento dos sintomas agudos e na depuração da infecção. Em geral, o fármaco é menos efetivo em crianças, as quais requerem doses maiores que os adultos. Ele é mais bem tolerado com o alimento.

Os esquemas de dosagem ótimos variam para as diferentes regiões do mundo. No hemisfério ocidental e no oeste da África, a dosagem de oxamniquina oral é de 12 a 15 mg/kg administrados de uma só vez. No norte e no sul da África, os esquemas preconizados são de 15 mg/kg duas vezes ao dia por dois dias. No leste da África e na península arábica, a dosagem preconizada é de 15 a 20 mg/kg duas vezes no dia 1. As taxas de cura são de 70 a 95%, com acentuada redução na excreção de ovos naqueles que não são curados. Nas infecções por esquistossoma mistas, a oxamniquina tem sido utilizada com sucesso em combinação com o metrifonato.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Os sintomas brandos, iniciando cerca de três horas depois de uma dose e durando várias horas, acontecem em mais de um terço dos pacientes. São comuns os sintomas do sistema nervoso central (tontura, cefaleia, sonolência); também ocorrem náuseas e vômitos, diarreia, cólica, prurido e urticária. Os efeitos colaterais infrequentes são febre baixa, uma coloração alaranjada a avermelhada na urina, proteinúria, hematúria microscópica e uma diminuição transitória nos leucócitos. Raramente foram reportadas convulsões.

Como o fármaco pode causar tontura ou sonolência em muitos pacientes, ele deve ser empregado com cautela naqueles que trabalham ou cuja atividade exija alerta mental (p. ex., não dirigir por 24 horas). A oxamniquina deve ser usada com cautela naqueles pacientes com uma história de epilepsia e está contraindicada na gravidez.

PIPERAZINA

A piperazina é uma alternativa para o tratamento da ascaridíase, com taxas de cura superiores a 90% quando administrada por dois dias, mas não é recomendada para infecções por outros helmintos. A piperazina está disponível como hexahidrato e como diversos sais. Ela é prontamente absorvida, e os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 2 a 4 horas. Grande parte do fármaco é excretada inalterada na urina em 2 a 6 horas, sendo que a excreção está completa em 24 horas.

A piperazina provoca a paralisia do áscaris ao bloquear a acetilcolina na junção mioneural; incapazes de manter suas posições no hospedeiro, os vermes vivos são expelidos pela peristalse normal.

Para a ascaridíase, a dosagem da piperazina (como o hexahidrato) é de 75 mg/kg (dose máxima de 3,5 g) por via oral, uma vez ao dia durante dois dias. Para as infecções intensas, o tratamento deve ser continuado por 3 a 4 dias ou repetido depois de uma semana.

Os efeitos colaterais brandos ocasionais incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura e cefaleia. A neurotoxicidade e as reações alérgicas são raras. Os compostos de piperazina não devem ser fornecidos para mulheres durante a gravidez, para pacientes com função renal ou hepática comprometida ou para aqueles com uma história de epilepsia ou doença neurológica crônica.

PRAZIQUANTEL

O praziquantel é efetivo no tratamento das infecções por esquistossomas de todas as espécies e da maior parte das infecções por trematódeos e cestódeos, inclusive cisticercose. A segurança e a eficácia do fármaco como uma dose oral única também o tornaram útil no tratamento em massa de várias infecções.

Farmacologia básica

O praziquantel é um derivado sintético da isoquinolina-pirazina. Ele é rapidamente absorvido, com uma biodisponibilidade de cerca de 80% depois da administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas em 1 a 3 horas depois de uma dose terapêutica. As concentrações de praziquantel no líquido cerebrospinal atingem 14 a 20% da concentração plasmática do fármaco. Cerca de 80% do praziquantel se ligam às proteínas plasmáticas. Grande parte do fármaco é rapidamente metabolizada nos produtos mono- e poli-hidroxilados inativos

depois de uma primeira passagem no fígado. A meia-vida é de 0,8 a 1,5 hora. A excreção ocorre principalmente pelos rins (60 a 80%) e pela bile (15 a 35%). As concentrações plasmáticas do praziquantel aumentam quando o fármaco é administrado com uma refeição rica em carboidratos ou com cimetidina; a biodisponibilidade é acentuadamente reduzida com alguns antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina) ou com corticosteroides.

O praziquantel parece aumentar a permeabilidade das membranas celulares de trematódeos e cestódeos ao cálcio, resultando em paralisia, deslocamento e morte. Nas infecções de cobaias por esquistossomas, o praziquantel é efetivo contra vermes adultos e estágios imaturos, além de possuir um efeito profilático contra a infecção por cercárias.

Usos clínicos

Os comprimidos de praziquantel são administrados com líquido depois de uma refeição; eles devem ser deglutidos sem mastigar, pois seu sabor amargo pode induzir a eructação e o vômito.

A. Esquistossomíase

O praziquantel é o fármaco de escolha para todas as formas de esquistossomíase. A dosagem é de 20 mg/kg por dose por duas (*S. mansoni* e *S. haematobium*) ou três (*S. japonicum* e *S. mekongi*) doses em intervalos de 4 a 6 horas. As altas taxas de cura (75 a 95%) são alcançadas quando os pacientes são avaliados em 3 e 6 meses; há acentuada redução na contagem de ovos naqueles não curados. O fármaco é efetivo em adultos e crianças, sendo, em geral, bem tolerado por pacientes no estágio hepatoesplênico da doença avançada. Não há regime padronizado para a esquistossomíase aguda (síndrome de Katayama), mas recomendam-se as doses padronizadas conforme descrito anteriormente, com frequência com corticosteroides, visando limitar a inflamação decorrente da resposta imune aguda e dos vermes em fase terminal. Crescentes evidências indicam a rara resistência medicamentosa do *S. mansoni*, a qual pode ser encontrada com as séries estendidas de terapia (p. ex., 3 a 6 dias na dosagem preconizada) ou no tratamento com oxamniquina. A eficácia do praziquantel para a quimioprofilaxia não foi estabelecida.

B. Clonorquíase, opistorquíase e paragonimíase

A dosagem preconizada é de 25 mg/kg três vezes ao dia durante dois dias para cada uma dessas infecções por trematódeo.

C. Teníase e difilobotríase

Uma dose única de praziquantel, 5 a 10 mg/kg, resulta em taxas de cura de quase 100% para as infecções por *T. saginata*, *T. solium* e *D. latum*. Como o praziquantel não mata os ovos, é teoricamente possível que as larvas de *T. solium* liberadas a partir dos ovos no intestino grosso possam penetrar na parede intestinal e originar a cisticercose, mas é provável que esse risco seja mínimo.

D. Neurocisticercose

Atualmente, o albendazol é o fármaco preferido, mas, quando ele não é apropriado ou não está disponível, o praziquantel apresenta eficácia similar. As indicações para o praziquantel são semelhantes àquelas para o albendazol. A dosagem do praziquantel é de 100 mg/kg/dia em três doses divididas no primeiro dia, seguidos por 50 mg/kg/dia para completar uma série de 2 a 4 semanas. As respostas clínicas à terapia variam desde a melhoria dramática das convulsões e de outras manifestações neurológicas até nenhuma resposta e mesmo a progressão da doença. O praziquantel — mas não o albendazol — apresenta biodisponibilidade diminuída quando tomado ao mesmo tempo com um corticosteroide. As recomendações quanto ao uso de anti-helmínticos e corticosteroides na neurocisticercose variam.

E. *Hymenolepis nana*

O praziquantel é o fármaco de escolha para as infecções pelo *H. nana* e o primeiro fármaco a ser altamente efetivo. Uma dose única de 25 mg/kg é administrada inicialmente e repetida em uma semana.

F. Doença hidática

Na doença hidática, o praziquantel mata os protoescóleces, mas não afeta a membrana germinativa. O praziquantel está sendo avaliado como um auxiliar do albendazol na fase pré e pós-cirurgia. Além de sua ação direta, o praziquantel aumenta a concentração plasmática do albendazol.

G. Outros parasitas

Estudos limitados em uma dosagem de 25 mg/kg três vezes ao dia por 1 a 2 dias indicam a eficácia do praziquantel contra fasciolopsíase, metagonimíase e outras formas de heterofiíases. No entanto, o praziquantel não foi efetivo para a fasciolíase, mesmo em dosagens tão altas quanto 25 mg/kg três vezes ao dia por 3 a 7 dias.

Reações adversas, contraindicações e precauções

São comuns os efeitos colaterais brandos e transitórios. Eles começam dentro de algumas horas depois da ingestão do praziquantel e podem persistir durante cerca de um dia. Os mais comuns são cefaleia, tontura, sonolência e mal-estar; os outros incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, fezes amolecidas, prurido, urticária, artralgia, mialgia e febre baixa. Elevações brandas e transitórias das enzimas hepáticas foram reportadas. Vários dias depois do início da administração do praziquantel, pode ocorrer febre baixa, prurido e erupções cutâneas (maculares e urticariformes), provavelmente em decorrência da liberação de proteínas a partir dos vermes em fase terminal em vez de toxicidade medicamentosa direta. A intensidade e a frequência dos efeitos colaterais aumentam com a dosagem, de modo que acontecem em até 50% dos pacientes que recebem 25 mg/kg três vezes no dia 1.

Na neurocisticercose, as anormalidades neurológicas podem ser exacerbadas por reações inflamatórias em torno dos parasitas em fase terminal. As manifestações comuns nos pacientes que não recebem corticosteroides, em geral se evidenciando durante a terapia ou logo depois, são cefaleia, meningismo, náuseas, vômitos, alterações mentais e convulsões (com frequência acompanhadas por pleocitose aumentada do líquido cerebrospinal). Também podem ocorrer manifestações mais graves, inclusive aracnoidite, hipertermia e hipertensão intracraniana. Os corticosteroides costumam ser utilizados com o praziquantel no tratamento da neurocisticercose, visando diminuir a reação inflamatória, porém isso

é controverso e complicado pelo fato de que os corticosteroides diminuem o nível plasmático do praziquantel em até 50%. O praziquantel está contraindicado na cisticercose ocular, pois a destruição do parasita no olho pode provocar dano irreparável. Alguns pesquisadores também advertem contra o uso do fármaco na neurocisticercose espinal.

A segurança do praziquantel em crianças com menos de quatro anos não está estabelecida, mas não foram documentados problemas específicos em crianças jovens. Na realidade, o fármaco parece ser mais bem tolerado nas crianças que nos adultos. O praziquantel aumentou a taxa de aborto em ratos e, portanto, deve ser evitado na gravidez, quando possível. Como o fármaco induz sonolência e tontura, os pacientes não devem dirigir veículos durante a terapia e devem ser advertidos em relação às atividades que exigem estado de alerta ou determinada coordenação física.

PAMOATO DE PIRANTEL

O pamoato de pirantel é um anti-helmíntico de amplo espectro altamente efetivo para o tratamento de infecções por oxiúros, ascaridíase e *Trichostrongylus orientalis*. O fármaco é moderadamente efetivo contra ambas as espécies de tênia. Ele não apresenta eficácia na tricuríase ou na estrongiloidíase. O pamoato de oxantel, um análogo do pirantel não disponível nos Estados Unidos, tem sido empregado com sucesso no tratamento da tricuríase; os dois fármacos têm sido combinados por sua atividade anti-helmíntica de largo espectro.

Farmacologia básica

O pamoato de pirantel é um derivado tetra-hidropirimidínico mal absorvido a partir do trato gastrintestinal e ativo principalmente contra organismos luminais. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 1 a 3 horas. Mais da metade da dose administrada é recuperada inalterada nas fezes.

O pirantel é efetivo contra as formas madura e imatura dos helmintos sensíveis dentro do trato intestinal, mas não contra os estágios migratórios nos tecidos ou contra os ovos. O fármaco é um agente bloqueador neuromuscular que provoca a liberação de acetilcolina e a inibição da colinesterase; isso resulta em paralisia dos vermes, o que é seguido por sua expulsão.

Usos clínicos

A dose preconizada é de 11 mg (base)/kg (máximo de 1 g), administrada por via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimento. Para o oxiúro, a dose é repetida em duas semanas, sendo que as taxas de cura são superiores a 95%. O fármaco está disponível nos Estados Unidos sem prescrição para essa indicação.

Para a ascaridíase, uma dose única proporciona taxas de cura de 85 a 100%. O tratamento deve ser repetido quando os ovos são encontrados duas semanas depois do tratamento. Para as infecções por tênia, uma dose única é efetiva contra os casos leves; contudo, para as infecções intensas, principalmente por *Necator americanus*, uma série de três dias é necessária para alcançar taxas de cura de 90%. Uma série de tratamento pode ser repetida em duas semanas.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Os efeitos colaterais são raros, brandos e transitórios. Eles incluem náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, tontura, sonolência, cefaleia, insônia, exantema, febre e fraqueza. O pirantel deve ser utilizado com cautela nos pacientes com disfunção hepática, pois elevações baixas e transitórias das aminotransferases foram percebidas em um pequeno número de pacientes. A experiência com o fármaco em mulheres grávidas e em crianças com menos de dois anos é limitada.

TIABENDAZOL

O tiabendazol é uma alternativa para a ivermectina ou o albendazol no tratamento de estrongiloidíase e larva migrans cutânea.

Farmacologia básica

O tiabendazol é um composto benzimidazólico. Embora seja um agente quelante que forma complexos estáveis com inúmeros metais, ele não se liga ao cálcio.

O tiabendazol é rapidamente absorvido depois da ingestão. Com uma dose preconizada, as concentrações do fármaco no plasma atingem o máximo dentro de 1 a 2 horas; a meia-vida é de 1,2 hora. O fármaco é quase totalmente metabolizado no fígado para a forma 5-hidroxi; 90% são excretados na urina em 48 horas, em grande parte como glicuronídeo ou sulfonato conjugado. O tiabendazol também pode ser absorvido a partir da pele.

O mecanismo de ação do tiabendazol provavelmente seja idêntico àquele de outros benzimidazóis (ver anteriormente). O fármaco apresenta efeitos ovicidas contra alguns parasitas.

Usos clínicos

A dosagem preconizada, 25 mg/kg (máximo de 1,5 g), duas vezes ao dia, deve ser administrada depois das refeições. Os comprimidos devem ser mastigados. Para a infecção por estrongiloides, o tratamento é feito por dois dias. As taxas de cura relatadas são de 93%. Uma série pode ser repetida em uma semana, quando indicado. Nos pacientes com síndrome de hiperinfecção, a dose preconizada continua sendo administrada em duas vezes ao dia durante 5 a 7 dias. Para a larva migrans cutânea, o creme de tiabendazol pode ser aplicado por via tópica ou o fármaco oral pode ser administrado durante dois dias (embora o albendazol seja menos tóxico e, portanto, preferido).

Reações adversas, contraindicações e precauções

O tiabendazol é muito mais tóxico que outros benzimidazóis e mais tóxico que a ivermectina, de modo que, atualmente, se dá preferência a outros agentes para a maioria das indicações. Os efeitos colaterais comuns incluem tontura, anorexia, náuseas e vômitos. Os problemas menos comuns são dor epigástrica, cólicas abdominais, diarreia, prurido, cefaleia, sonolência e sintomas neuropsiquiátricos. Foram reportadas insuficiência hepática irreversível e síndrome de Stevens-Johnson fatal.

A experiência com o tiabendazol é limitada em crianças que pesam menos de 15 kg. O fármaco não deve ser utilizado na gravidez ou na presença de doença hepática ou renal.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS[1]



Albendazol
Oral: comprimidos de 200 mg; suspensão com 100 mg/5 mL
Nota: o albendazol está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da cisticercose e da doença hidática

Bitionol[1]

Dietilcarbamazina
Oral: comprimidos de 50 mg

Ivermectina
Oral: comprimidos de 3, 6 mg
Nota: a ivermectina está aprovada para uso nos Estados Unidos para o tratamento da oncocercíase e da estrongiloidíase. Ver Capítulo 65 para o comentário sobre o uso não autorizado dos fármacos.

Mebendazol
Oral: comprimidos mastigáveis de 100 mg; fora dos Estados Unidos, suspensão com 100 mg/5 mL

Metrifonato[1]

Niclosamida[1]

Oxamniquina[1]

Pamoato de pirantel; pamoato de oxantel/pirantel
Oral: comprimidos contendo 100 mg (base) de cada medicamento; suspensões contendo 20 ou 50 mg (base) por mL
Nota: o pamoato de oxantel e o pamoato de oxantel/pirantel não estão disponíveis nos Estados Unidos

Piperazina[1]

Praziquantel
Oral: comprimidos de 600 mg (outras potências fora dos Estados Unidos)

Pamoato de pirantel
Oral: suspensão com 50 mg (base)/mL; cápsulas de 180 mg, 62,5 mg (base) (disponível sem prescrição nos Estados Unidos)

Suramina[1]

Tiabendazol
Oral: comprimidos mastigáveis de 500 mg; suspensão com 500 mg/mL

[1] Informações adicionais podem ser obtidas a partir do Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (www.cdc.gov).

REFERÊNCIAS

Bagheri H et al.: Adverse drug reactions to anthelmintics. Ann Pharmacother 2004;38:383.

Basáñez MG et al.: Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2008;8:310.

Bethony J et al.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521.

Bockarie MJ et al.: Efficacy of single-dose diethylcarbamazine compared with diethylcarbamazine combined with albendazole against *Wuchereria bancrofti* infection in Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg 2007;76:62.

Bockarie MJ et al.: Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. N Engl J Med 2002;347:1841.

Craig P, Ito A: Intestinal cestodes. Curr Opin Infect Dis 2007;20:524.

Danso-Appiah A et al.: Drugs for treating urinary schistosomiasis. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD000053

Dayan AD: Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. Acta Trop 2003;86:141.

Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2007;(Suppl 1).

Flohr C et al.: Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: Two randomized controlled trials. Am J Trop Med Hyg 2007;76:732.

Fox LM: Ivermectin: Uses and impact 20 years on. Curr Opin Infect Dis 2006;19:588.

Garcia HH et al.: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 2002;15:747.

Garcia HH et al.: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. N Engl J Med 2004;350:249.

Horton J: Albendazole: A broad spectrum anthelminthic for treatment of individuals and populations. Curr Opin Infect Dis 2002;15:599.

Keiser J, Utzinger J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;299:1937.

Matthaiou DK et al.: Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: A meta-analysis of comparative trials. PLoS Negl Trop Dis 2008;2:e194.

Meltzer E et al.: Eosinophilia among returning travelers: A practical approach. Am J Trop Med Hyg 2008;78:702.

Osei-Atweneboana MY: Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: A two-phase epidemiological study. Lancet 2007;369:2021.

Ramzy RM et al.: Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on bancroftian filariasis in Egypt: A comprehensive assessment. Lancet 2006;367:992.

Reddy M et al.: Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: A systematic review. JAMA 2007;298:1911.

Smego RA Jr, Sebanego P: Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. Int J Infect Dis 2005;9:69.

Supali T et al.: Doxycycline treatment of *Brugia malayi*-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. Clin Infect Dis 2008;46:1385.

Taylor MJ et al.: Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:2116.

Tisch DJ, Michael E, Kazura JW: Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: A systematic review. Lancet Infect Dis 2005;5:514.

Udall DN: Recent updates on onchocerciasis: Diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 2007;44:53.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A apresentação é altamente sugestiva de doença do cisto hidático (infecção por *Echinococcus granulosus*), a qual é transmitida por ovos originários de fezes de cão em contato com o gado. As outras causas de coleções líquidas hepáticas incluem abscessos amebiano e piogênico, mas não costumam apresentar aspecto cístico. Para a equinococose, uma lesão cística típica e a sorologia positiva sustentam o diagnóstico, sendo que o tratamento, em geral, envolve albendazol em conjunto com cirurgia ou aspiração percutânea cautelosa. Uma conduta envolve o tratamento com albendazol seguido por aspiração para confirmar o diagnóstico e, quando confirmado, remoção da maior parte dos vermes infectantes.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

54

Quimioterapia do câncer

Edward Chu, M.D., e Alan C. Sartorelli, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos de idade apresenta-se com fadiga crescente, perda de peso de 6,8 kg e anemia microcítica. A colonoscopia identifica uma massa no colo ascendente, e as amostras de biópsia revelam a presença de câncer colorretal (CCR) bem diferenciado. O paciente é submetido a ressecção cirúrgica, e constata-se que ele apresenta CCR de estágio III de alto risco, com cinco linfonodos positivos. Após a cirurgia, o paciente sente-se bem, sem qualquer sintoma. Além disso, ele não apresenta outra doença comórbida. Qual o prognóstico desse paciente? Ele deve receber quimioterapia adjuvante? O paciente é tratado com uma combinação de 5-fluoruracila (5-FU), leucovorina e oxaliplatina como terapia adjuvante. Uma semana após ter recebido o primeiro ciclo de terapia, ele apresenta efeitos tóxicos significativos, como mielossupressão, diarreia e alteração do estado mental. Qual a explicação mais provável para essa toxicidade aumentada? A realização de testes genéticos teria algum papel para determinar a etiologia desse nível de toxicidade?

O câncer continua sendo a segunda causa principal de mortalidade por doença nos Estados Unidos, tendo sido responsável por quase 500 mil mortes em 2008. O câncer é uma doença caracterizada por uma perda dos mecanismos normais de controle que regulam a sobrevida, a proliferação e a diferenciação celular. As células que sofreram transformação neoplásica costumam expressar antígenos de superfície celular, que podem ser do tipo fetal normal; além disso, podem exibir outros sinais de imaturidade aparente e apresentar anormalidades cromossômicas qualitativas ou quantitativas, incluindo várias translocações e o aparecimento de sequências gênicas amplificadas. Na atualidade, já está bem estabelecida a existência de uma pequena subpopulação de células, designadas células-tronco tumorais, que residem no interior da massa tumoral. Essas células conservam a capacidade de sofrer ciclos repetidos de proliferação e migrar para locais distantes no corpo, colonizando diversos órgãos por um processo denominado metástase. Por conseguinte, podem expressar uma capacidade clonogênica (formadora de colônias). Essas células-tronco tumorais caracterizam-se por anormalidades cromossômicas que refletem sua instabilidade genética, levando à seleção progressiva de subclones, que podem sobreviver com mais facilidade no ambiente multicelular do hospedeiro. Essa instabilidade genética também possibilita o desenvolvimento de resistência à quimioterapia e radioterapia. Os processos invasivos e metastáticos, bem como uma série de anormalidades metabólicas associadas ao câncer, resultam em sintomas relacionados com o tumor e levam finalmente à morte do paciente, a não ser que a neoplasia possa ser erradicada com tratamento.

CAUSAS DO CÂNCER

A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento dos tipos específicos de câncer estão relacionados com múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, pré-disposição genética e exposição à carcinógenos ambientais. Entre esses fatores, a **exposição ambiental** é, provavelmente, mais importante. A exposição à irradiação ionizante já foi bem documentada como fator de risco significativo para certo número de cânceres, como leucemias agudas, câncer de tireoide, câncer de mama, câncer de pulmão, sarcoma de tecidos moles e cânceres basocelular e de células escamosas da pele. Os carcinógenos químicos (particularmente aqueles encontrados na fumaça do tabaco), bem como corantes azos, aflatoxinas, asbestos, benzeno e radônio, foram todos bem documentados na indução de uma ampla variedade de cânceres humanos.

Diversos **vírus** foram implicados na etiologia de vários cânceres humanos. Por exemplo, a hepatite B e a hepatite C estão associadas ao desenvolvimento de câncer hepatocelular; o HIV está associado a linfomas Hodgkin e não Hodgkin; o papilomavírus humano está associado ao câncer cervical e ao câncer de cabeça e pescoço, e o vírus Epstein-Barr está associado ao câncer nasofaríngeo. A expressão de neoplasia induzida por vírus também pode depender de outros fatores ambientais e do hospedeiro, que modulam o processo de transformação. Foram identificados genes celulares que são homólogos aos genes de transformação dos retrovírus, uma família de vírus RNA, e que induzem transformação oncogênica. Foi constatado que esses

ACRÔNIMOS

ABVD	Doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), bleomicina, vimblastina, dacarbazina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina, adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila
COP	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona
FAC	5-Fluoruracila, doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), ciclofosfamida
FEC	5-Fluoruracila, epirrubicina, ciclofosfamida
5-FU	5-Fluoruracila
FOLFIRI	5-Fluoruracila, leucovorina, irinotecana
FOLFOX	5-Fluoruracila, leucovorina, oxaliplatina
MP	Melfalano, prednisona
6-MP	6-Mercaptopurina
MOPP	Mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazina, prednisona
MTX	Metotrexato
PCV	Procarbazina, lomustina, vincristina
PEB	Cisplatina (platina), etopósido, bleomicina
6-TG	6-Tioguanina
VAD	Vincristina, doxorrubicina (adriamicina), dexametasona
XELOX	Capecitabina, oxaliplatina

genes celulares de mamíferos, conhecidos como **oncogenes**, codificam fatores de crescimento específicos e seus receptores correspondentes. Esses genes podem ser amplificados (aumento no número de cópias do gene) ou podem sofrer mutação, podendo ambos os processos levar a uma hiperexpressão constitutiva em células malignas. A família de genes *bcl*-2 constitui uma série de genes de pró-sobrevida, que promovem a sobrevida ao inibir diretamente a apoptose, uma via essencial de morte celular programada.

Outra classe de genes, os denominados **genes supressores tumorais**, pode sofrer supressão ou mutação, dando origem ao fenótipo neoplásico. O *p53* é o gene supressor tumoral mais bem estabelecido identificado até o momento, e o gene tipo selvagem normal parece desempenhar um importante papel na supressão da transformação neoplásica. É interessante assinalar a ocorrência de mutação do *p53* em até 50% de todos os tumores sólidos humanos, incluindo tumores de fígado, mama, colo, pulmão, colo do útero, bexiga, próstata e pele.

MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER

Com os métodos atuais de tratamento, obtém-se a cura de cerca de um terço dos pacientes por estratégias de tratamento local, como cirurgia ou radioterapia, quando o tumor permanece localizado no momento do diagnóstico. Quando estabelecido em uma fase mais precoce, o diagnóstico pode levar a uma maior taxa de cura com esses tipos de tratamento local. Todavia, nos casos remanescentes, a ocorrência precoce de micrometástases constitui um aspecto característico, indicando a necessidade de uma abordagem sistêmica com quimioterapia para o tratamento efetivo do câncer. Em pacientes com doença localmente avançada, a quimioterapia costuma ser combinada com radioterapia para possibilitar uma ressecção cirúrgica, e essa abordagem de modalidade combinada tem levado a uma melhora dos resultados clínicos. No momento, é possível curar cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico inicial de câncer. Por outro lado, a quimioterapia isoladamente consegue curar menos de 10% de todos os pacientes com câncer quando o tumor é diagnosticado em um estágio avançado.

Na atualidade, a quimioterapia é usada em três situações clínicas principais: (1) tratamento de indução primária para a doença avançada ou para cânceres para os quais não existe outra abordagem efetiva, (2) tratamento neoadjuvante para pacientes que apresentam doença localizada, para os quais as formas locais de terapia, como cirurgia, radioterapia ou ambas, não se mostram adequadas, e (3) tratamento adjuvante para métodos locais de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia ou ambas.

Quimioterapia de indução primária refere-se à quimioterapia administrada como tratamento primário a pacientes portadores de câncer avançado para os quais não existe tratamento alternativo. A quimioterapia de indução primária tem sido a principal conduta no tratamento de pacientes com doença metastática avançada, e, na maioria dos casos, tem por objetivo avaliar os sintomas relacionados com o tumor, melhorar a qualidade global de vida e prolongar o tempo de progressão do tumor. Estudos realizados com uma ampla variedade de tumores sólidos mostraram que a quimioterapia em pacientes com doença avançada confere um benefício de sobrevida quando comparada com os cuidados de suporte, fornecendo uma justificativa fundamentada para a instituição precoce do tratamento farmacológico. Todavia, a quimioterapia do câncer pode ser curativa em apenas um subgrupo de pacientes que apresentam doença avançada. Nos adultos, esses cânceres passíveis de cura incluem linfoma Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia mieloide aguda, câncer de células germinativas e coriocarcinoma, enquanto os cânceres infantis curáveis incluem leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms e rabdomiossarcoma embrionário.

Quimioterapia neoadjuvante refere-se ao uso de quimioterapia em pacientes que apresentam câncer localizado, para o qual existem terapias locais alternativas, como a cirurgia, mas que não são totalmente efetivas. Na atualidade, a terapia neoadjuvante é mais frequentemente administrada no tratamento de câncer anal, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de esôfago, câncer laríngeo, câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado e sarcoma osteogênico. Para algumas dessas doenças, como o câncer anal, o câncer gastresofágico, o câncer laríngeo e o câncer de pulmão de células não pequenas, o benefício clínico máximo é obtido quando a quimioterapia é administrada com radioterapia, seja concomitantemente ou de modo sequencial.

Um dos papéis mais importantes da quimioterapia para o câncer é como adjuvante de modalidades de tratamento local, como cirurgia ou radioterapia, constituindo a denominada **quimioterapia adjuvante**. Nesse contexto, a quimioterapia tem por objetivo reduzir a incidência de recidiva tanto local quanto sistêmica e melhorar a sobrevida global dos pacientes. Em geral, os esquemas quimioterápicos com atividade clínica contra a doença avançada podem ter potencial curativo após a ressecção cirúrgica do tumor primário, contanto que se administrem a dose e o esquema apropriados. A quimioterapia

adjuvante mostra-se efetiva para prolongar tanto a sobrevida sem doença (SSD) quanto a sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de mama, câncer de colo, câncer gástrico, câncer de pulmão de células não pequenas, tumor de Wilms, astrocitoma anaplásico e sarcoma osteogênico. Pacientes com melanoma maligno primário que apresentam alto risco de recidiva local ou de metástases sistêmicas obtêm benefício clínico do tratamento adjuvante com α-interferona, um agente biológico, embora seja necessário administrar esse tratamento durante um ano para uma eficácia clínica máxima. Por fim, os agentes anti-hormonais tamoxifeno, anastrozol e letrozol mostram-se efetivos na terapia adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial cujos tumores expressam o receptor de estrogênio (para mais detalhes, ver Capítulo 40). Entretanto, como esses agentes são mais citostáticos do que citocidas, precisam ser administrados por longo prazo, com duração de cinco anos como recomendação-padrão.

PAPEL DA CINÉTICA DO CICLO CELULAR E EFEITO ANTINEOPLÁSICO

Os princípios básicos da cinética do ciclo celular foram inicialmente estabelecidos usando-se a leucemia L1210 murina como modelo de sistema experimental, (Figura 54-1). Entretanto, o tratamento farmacológico dos cânceres humanos exige uma clara compreensão das diferenças entre as características dessa leucemia de roedores e as dos cânceres humanos, bem como um conhecimento das diferenças nas taxas de crescimento dos tecidos-alvo normais entre camundongos e seres humanos. Por exemplo, a L1210 é uma leucemia de crescimento rápido, com alta porcentagem de células que sintetizam DNA, de acordo com a medição da captação da timidina tritiada (o índice marcador). Como a leucemia L1210 apresenta uma fração de crescimento de 100% (i.e., todas as células estão ativamente progredindo pelo ciclo celular), seu ciclo de vida é consistente e previsível. Com base no modelo da L1210 murina, os efeitos citotóxicos dos agentes antineoplásicos obedecem a uma cinética de destruição de logs de células. Dessa maneira, pode-se prever que um determinado agente irá matar uma fração constante de células, em contraposição a um número constante.

Por conseguinte, se uma determinada dose de um fármaco leva à morte de três logs de células cancerosas e diminui a carga tumoral de 10^{10} para 10^{7} células, a mesma dose empregada na presença de uma carga tumoral de 10^{5} células irá reduzir a massa tumoral para 10^{2} células. Portanto, a destruição celular é proporcional, independentemente da carga tumoral. A regra fundamental da quimioterapia — a relação inversa invariável entre o número de células e a taxa de cura — foi estabelecida com esse modelo, e essa relação pode ser aplicada a outras neoplasias hematológicas.

Embora o crescimento das leucemias murinas simule a cinética celular exponencial, os dados de modelos matemáticos sugerem que a maioria dos tumores sólidos humanos não cresce dessa maneira exponencial. Quando considerados em conjunto, os dados experimentais de cânceres sólidos humanos sustentam um modelo gompertziano de crescimento e regressão tumorais. A distinção fundamental entre o crescimento gompertziano e o exponencial é que a fração de crescimento do tumor não é constante na cinética gompertziana, porém diminui de modo exponencial com o passar do tempo (o crescimento exponencial é equilibrado pelo atraso exponencial de crescimento, devido a limitações do suprimento sanguíneo e outros fatores). A fração de crescimento alcança um pico quando o tumor tem cerca de um terço de seu tamanho máximo. No modelo gompertziano, quando um paciente com câncer avançado é tratado, a massa tumoral é maior, sua fração de crescimento é baixa, e a fração de células destruídas é, portanto, pequena. Um importante aspecto do crescimento gompertziano é o fato de que a resposta à quimioterapia nos tumores sensíveis a fármacos depende, em grande parte, do ponto onde se encontra o tumor em sua curva de crescimento particular.

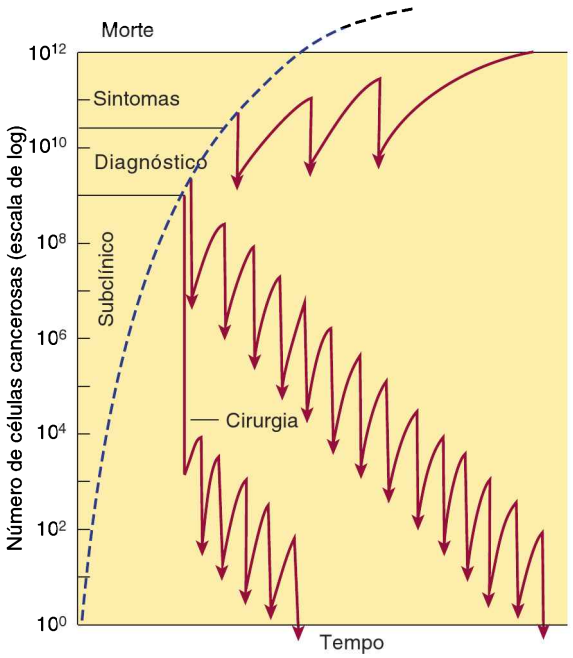


FIGURA 54-1 A hipótese de morte celular logarítmica. Relação do número de células tumorais com a época do diagnóstico, os sintomas, o tratamento e a sobrevida do indivíduo. São apresentadas três abordagens alternativas de tratamento farmacológico, comparadas com a evolução do crescimento tumoral quando não se administra qualquer tratamento (*linha tracejada*). No protocolo esquematizado na parte superior do gráfico, o tratamento (indicado pelas *setas*) é administrado com pouca frequência, e o resultado consiste em prolongamento da sobrevida, porém com recidivas dos sintomas entre os ciclos de tratamento e morte eventual do paciente. O tratamento por poliquimioterapia, esquematizado no meio do gráfico, é instituído em uma fase mais precoce e de modo mais intensivo. A destruição das células tumorais ultrapassa seu novo crescimento, não há desenvolvimento de resistência a fármacos, e obtém-se uma "cura". Nesse exemplo, o tratamento foi mantido por muito tempo após o desaparecimento de todas as evidências clínicas de câncer (1 a 3 anos). Essa abordagem foi considerada efetiva no tratamento da leucemia aguda infantil, dos cânceres testiculares e do linfoma Hodgkin. No tratamento esquematizado na parte inferior do gráfico, recorreu-se à cirurgia precoce para remover o tumor primário, e administrou-se quimioterapia adjuvante intensiva por um tempo suficiente (até um ano) para erradicar as células tumorais remanescentes que formavam as micrometástases ocultas.

As informações sobre a cinética celular e populacional das células cancerosas explicam, em parte, a eficiência limitada da maioria dos fármacos antineoplásicos disponíveis. A Figura 54-2 fornece um resumo esquemático da cinética do ciclo celular. Essa informação é relevante para o modo de ação, as indicações e os esquemas dos fármacos específicos do ciclo celular (ECCs) e inespecíficos do ciclo celular (ICCs). Os agentes que pertencem a essas duas grandes classes estão relacionados na Tabela 54-1.

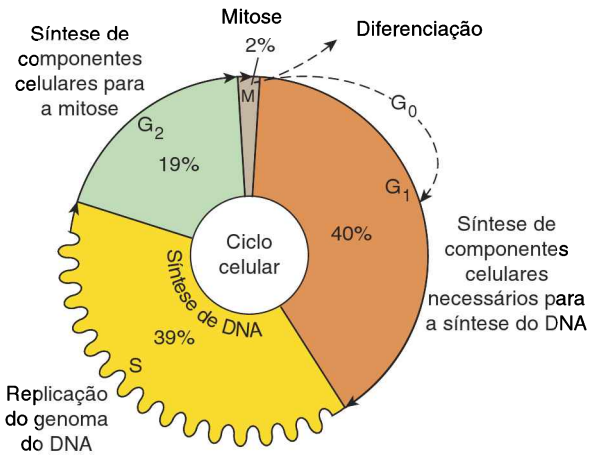


FIGURA 54-2 Ciclo celular e câncer. Representação conceitual das fases do ciclo celular pelas quais todas as células — normais e neoplásicas — devem passar antes e durante a divisão celular. As porcentagens indicadas representam a porcentagem aproximada de tempo consumido em cada fase por uma célula maligna típica; entretanto, a duração da fase G_1 pode variar acentuadamente. Muitos dos fármacos antineoplásicos efetivos exercem sua ação sobre as células que se encontram no ciclo celular, razão pela qual são denominados fármacos específicos do ciclo celular (ECCs) (ver Tabela 54-1). Um segundo grupo de fármacos, denominados fármacos inespecíficos do ciclo celular (ICCs), tem a capacidade de esterilizar as células tumorais, independentemente de estarem atravessando o ciclo ou se encontrarem em repouso no compartimento G_0. Os fármacos ICCs são capazes de destruir tanto as células que se encontram em G_0 quanto as que estão no ciclo (embora as células no ciclo celular sejam mais sensíveis).

O papel das associações de fármacos

Com raras exceções (p. ex., coriocarcinoma e linfoma de Burkitt), os fármacos administrados como monoterapia em doses clinicamente toleráveis têm sido incapazes de curar o câncer. Na década de 1960 e no início da década de 1970, foram desenvolvidos esquemas de associações de fármacos com base nas ações bioquímicas conhecidas dos agentes antineoplásicos disponíveis, mais do que em sua eficácia clínica. Todavia, esses esquemas foram, em grande parte, ineficazes. A era da poliquimioterapia efetiva começou quando diversos fármacos ativos de diferentes classes tornaram-se disponíveis para uso em associação no tratamento das leucemias agudas e dos linfomas. Após o sucesso inicial obtido nas neoplasias malignas hematológicas, a poliquimioterapia foi aplicada ao tratamento de tumores sólidos.

O uso da poliquimioterapia é importante por vários motivos. Em primeiro lugar, possibilita uma destruição máxima das células dentro da faixa de toxicidade tolerada pelo hospedeiro para cada fármaco, contanto que a dosagem não seja comprometida. Em segundo lugar, proporciona uma maior faixa de interação entre fármacos e células tumorais com diferentes anormalidades genéticas em uma população tumoral heterogênea. Por fim, pode impedir ou retardar o desenvolvimento subsequente de resistência celular aos fármacos. Os mesmos princípios aplicam-se à terapia das infecções crônicas, como a infecção pelo HIV e a tuberculose.

Certos princípios têm orientado a seleção dos fármacos nas associações mais efetivas e fornecem um paradigma para o desenvolvimento de novos programas terapêuticos farmacológicos.

TABELA 54-1 Efeitos das principais classes de fármacos antineoplásicos sobre o ciclo celular

Fármacos específicos do ciclo celular (ECCs)	Fármacos inespecíficos do ciclo celular (ICCs)
Antimetabólitos (fase S)	**Fármacos alquilantes**
Capecitabina	Altretamina
Cladribina	Bendamustina
Clofarabina	Bussulfano
Citarabina (ara-C)	Carmustina
Fludarabina	Clorambucila
5-Fluoruracila (5-FU)	Ciclofosfamida
Gencitabina	Dacarbazina
6-Mercaptopurina (6-MP)	Lomustina
Metotrexato (MTX)	Mecloretamina
Nelarabina	Melfalano
Pralatrexato	Temozolomida
6-Tioguanina (6-TG)	Tiotepa
Epipodofilotoxinas (inibidor da topoisomerase II) (fase G_1-S)	**Antibióticos antitumorais**
Etopósido	Dactinomicina
Taxanos (fase M)	Mitomicina
Cabazitaxel	**Camptotecinas (inibidores da topoisomerase I)**
Paclitaxel	Irinotecana
Paclitaxel ligado à albumina	Topotecana
Alcaloides da vinca (fase M)	**Análogos da platina**
Vimblastina	Carboplatina
Vincristina	Cisplatina
Vinorelbina	Oxaliplatina
Inibidor antimicrotúbulo (fase M)	**Antraciclinas**
Ixabepilona	Daunorrubicina
Antibióticos antitumorais (fase G_2-M)	Doxorrubicina
Bleomicina	Epirrubicina
	Idarrubicina
	Mitoxantrona

1. **Eficácia**: somente os fármacos reconhecidos por terem alguma eficácia quando usados como medicação única contra determinado tumor devem ser selecionados para uso em associação. Quando disponíveis, os fármacos que produzem remissão completa em alguma proporção de pacientes são preferidos aos que produzem respostas apenas parciais.
2. **Toxicidade**: quando vários fármacos de determinada classe estão disponíveis e são igualmente efetivos, deve-se selecionar um fármaco com base na toxicidade para que esta não se sobreponha àquela dos outros fármacos na associação. Embora essa escolha possa levar a uma variedade mais ampla de efeitos colaterais, ela minimiza o risco de um efeito letal causado por múltiplas agressões ao mesmo sistema orgânico por diferentes fármacos e possibilita o uso de uma intensidade máxima de dose.
3. **Programação ideal do esquema**: os fármacos devem ser usados na dose e na programação ideais, e as associações de fármacos devem ser administradas a intervalos consistentes. Como os intervalos longos entre os ciclos têm um efeito negativo sobre a intensidade da dose, o intervalo sem tratamento entre os ciclos deve ser o mais curto necessário para a recuperação do tecido-alvo normal mais sensível, que costuma ser a medula óssea.

4. **Mecanismo de interação:** é preciso ter uma clara compreensão dos mecanismos bioquímicos, moleculares e farmacocinéticos de interação entre os fármacos de determinada associação, a fim de obter um efeito máximo. A omissão de um fármaco de determinada associação pode propiciar o crescimento excessivo de um clone tumoral sensível a esse fármaco isoladamente e resistente aos outros fármacos da associação.
5. **Prevenção de mudanças arbitrárias nas doses:** uma redução arbitrária na dose de um fármaco efetivo para acrescentar outros fármacos menos efetivos pode reduzir a dose do agente mais efetivo abaixo do limiar de eficácia e anular a capacidade da associação de curar a doença de determinado paciente.

Fatores relacionados com a dose

A intensidade da dose constitui um dos principais fatores que limitam a capacidade da quimioterapia ou da radioterapia de produzir uma cura. A curva de dose-resposta nos sistemas biológicos costuma ser sigmoidal, com um limiar, uma fase linear e uma fase de platô. Para a quimioterapia, a seletividade terapêutica depende da diferença entre as curvas de dose-resposta dos tecidos normais e tumorais. Em modelos de animais de laboratório, a curva de dose-resposta costuma ser íngreme na fase linear, e uma redução da dose quando o tumor encontra-se na fase linear da curva de dose-resposta quase sempre resulta em perda da capacidade de curar efetivamente o tumor antes da observação de uma redução na atividade antitumoral. Embora remissões completas continuem sendo observadas com uma redução da dose de até 20%, as células tumorais residuais podem não ser totalmente eliminadas, possibilitando, assim, a ocorrência de recidiva. Como os fármacos antineoplásicos estão associados a efeitos tóxicos, muitas vezes é atrativo ao médico evitar uma toxicidade aguda pela simples redução da dose ou pelo aumento do intervalo entre cada ciclo de tratamento. Entretanto, essas modificações empíricas na dose representam uma importante causa de fracasso do tratamento em pacientes com tumores sensíveis a fármacos.

Foi documentada uma relação positiva entre a intensidade da dose e a eficácia clínica em diversos tumores sólidos, incluindo cânceres avançados de ovário, mama, pulmão e colo, bem como em neoplasias hematológicas, como os linfomas. No momento, são utilizadas três condutas principais para a intensidade da dose na quimioterapia. A primeira conduta, o **escalonamento de doses**, consiste no aumento das doses dos agentes antineoplásicos. A segunda consiste na administração de agentes antineoplásicos com base na intensidade da dose pela **redução do intervalo** entre os ciclos de tratamento. A terceira conduta envolve a **programação sequencial** dos agentes isolados ou dos esquemas de associação. Cada uma dessas estratégias está sendo atualmente aplicada a uma ampla variedade de cânceres sólidos, incluindo cânceres de mama, colorretal e do pulmão de células não pequenas; em geral, esses esquemas de intensidade de dose têm produzido uma melhora significativa nos resultados clínicos.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS

O desenvolvimento de resistência aos fármacos constitui um importante problema na quimioterapia do câncer. Alguns tipos de tumor, como, por exemplo, o melanoma maligno, o câncer de células renais e o câncer cerebral, exibem resistência *primária*, isto é, ausência de resposta à primeira exposição aos agentes atualmente disponíveis. A presença de resistência inerente a fármacos foi proposta pela primeira vez por Goldie e Coleman no início da década de 1980, e acredita-se que possa resultar da instabilidade genômica associada ao desenvolvimento da maioria dos cânceres. Por exemplo, ocorrem mutações do gene supressor tumoral *p53* em até 50% de todos os tumores humanos. Estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que a perda da função do *p53* resulta em resistência à radioterapia, bem como resistência a uma ampla variedade de fármacos antineoplásicos. Defeitos na família de enzimas de reparo de combinação imprópria, que estão estreitamente ligados ao desenvolvimento do CCR familiar e esporádico, levam ao desenvolvimento de resistência a vários agentes antineoplásicos não relacionados, incluindo as fluoropirimidinas, as tiopurinas e a cisplatina/carboplatina. Em contraste com a resistência *primária*, a resistência *adquirida* desenvolve-se em resposta à exposição a determinado agente antineoplásico. Do ponto de vista experimental, a resistência a fármacos pode ser altamente específica para um único fármaco e, em geral, baseia-se em uma alteração específica no aparelho genético de determinada célula tumoral, com amplificação ou aumento da expressão de um ou mais genes. Em outros casos, ocorre um fenótipo resistente a múltiplos fármacos, associado a uma expressão aumentada do gene *MDR1*, que codifica uma glicoproteína transportadora de superfície celular (glicoproteína P, ver Capítulo 1). Essa forma de resistência a fármacos leva a um maior efluxo do fármaco e à redução do acúmulo intracelular de uma ampla variedade de agentes antineoplásicos estruturalmente não relacionados, incluindo antraciclinas, alcaloides da vinca, taxanos, camptotecinas, epipodofilotoxinas e até mesmo pequenas moléculas inibidoras, como o imatinibe.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS CONTRA O CÂNCER

FÁRMACOS ALQUILANTES

Os principais fármacos alquilantes clinicamente úteis (Figura 54-3) possuem uma estrutura que contém uma bis(cloroetil) amina, uma etilenoimina ou uma nitrosureia. Esses fármacos são classificados em vários grupos diferentes. Entre as bis(cloroetil)aminas, as de maior utilidade são a ciclofosfamida, a mecloretamina, o melfalano e a clorambucila. A ifosfamida está estreitamente relacionada com a ciclofosfamida, porém exibe um espectro de atividade e toxicidade ligeiramente diferente. A tiotepa e o bussulfano são utilizados no tratamento dos cânceres de mama e ovariano e da leucemia mieloide crônica, respectivamente. As principais nitrosureias são a carmustina (BCNU) e a lomustina (CCNU).

Mecanismo de ação

Os fármacos alquilantes, como classe, exercem seus efeitos citotóxicos pela transferência de seus grupos alquila para vários constituintes celulares. A alquilação do DNA no interior do núcleo provavelmente represente a principal interação que leva à morte celular. Entretanto, esses fármacos também reagem quimicamente com grupos sulfidrila, amino, hidroxila, carboxila e fosfato de outros nucleófilos celulares. O mecanismo geral de ação desses fármacos envolve uma ciclização intramolecular para formar um íon etilenoimônio, que pode, diretamente ou pela formação de um íon carbônio, transferir um grupo alquila para um constituinte celular (Figura 54-4). Além da alquilação, existe um mecanismo secundário para as nitrosureias, que envolve a carbamoilação de resíduos de lisina de proteínas pela formação de isocianatos.

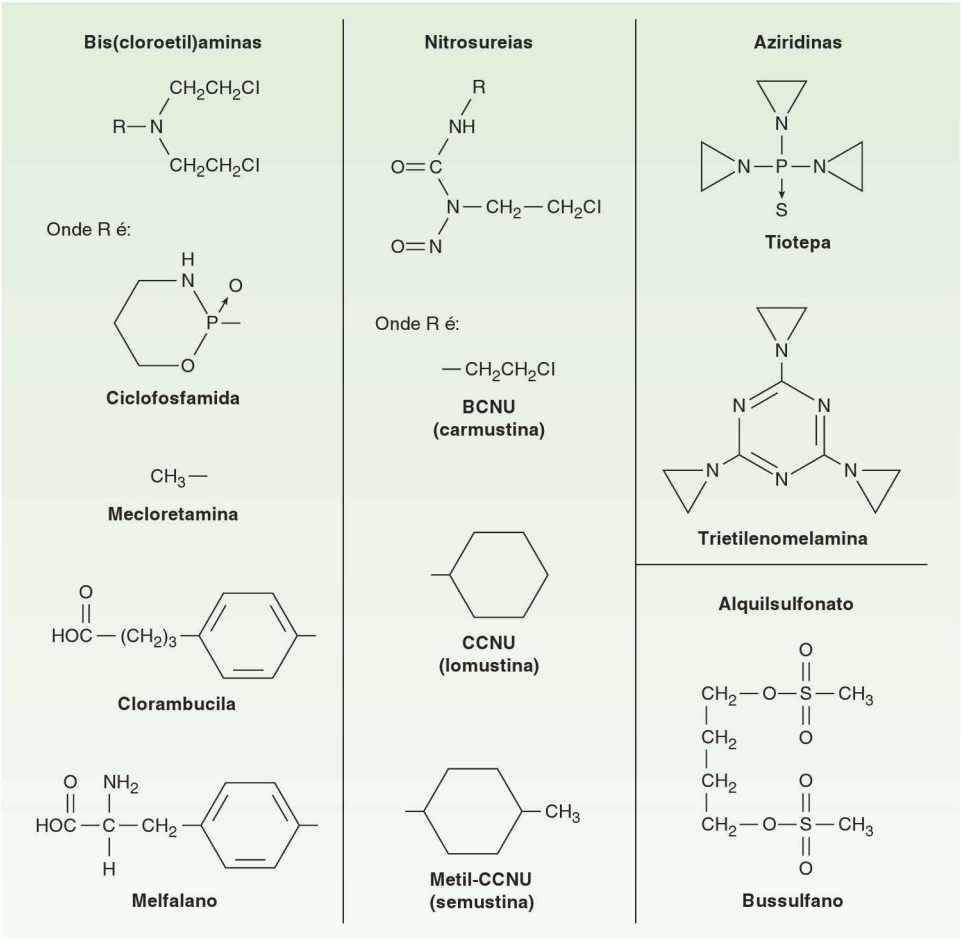


FIGURA 54-3 Estruturas das principais classes de fármacos alquilantes.

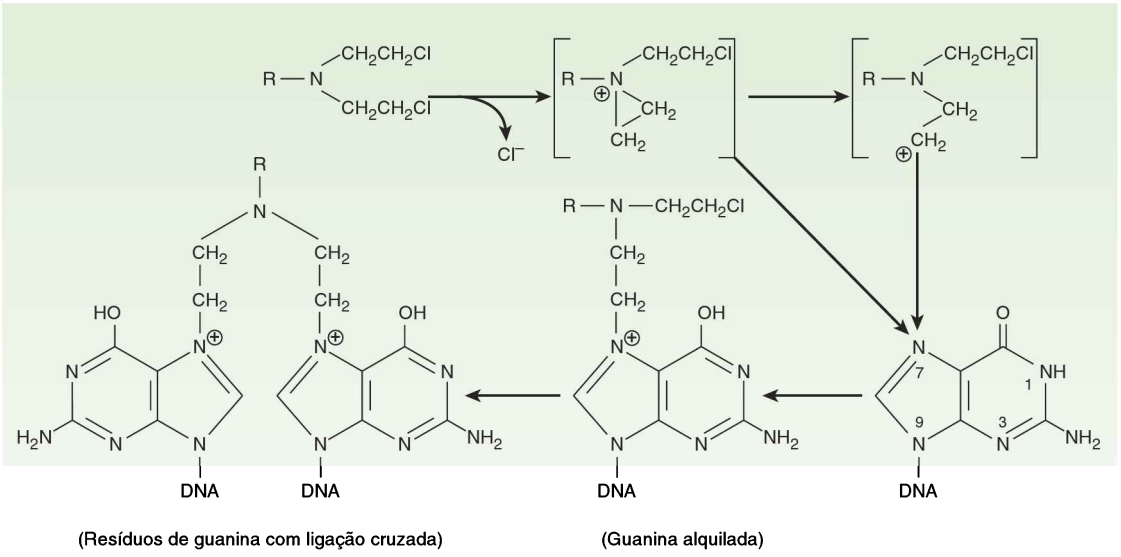


FIGURA 54-4 Mecanismo de alquilação da guanina do DNA. Uma bis(cloroetil)amina forma um íon etilenoimônio, que reage com uma base, como N7 da guanina no DNA, produzindo uma purina alquilada. A alquilação de um segundo resíduo de guanina, pelo mecanismo ilustrado, resulta em ligação cruzada dos filamentos de DNA.

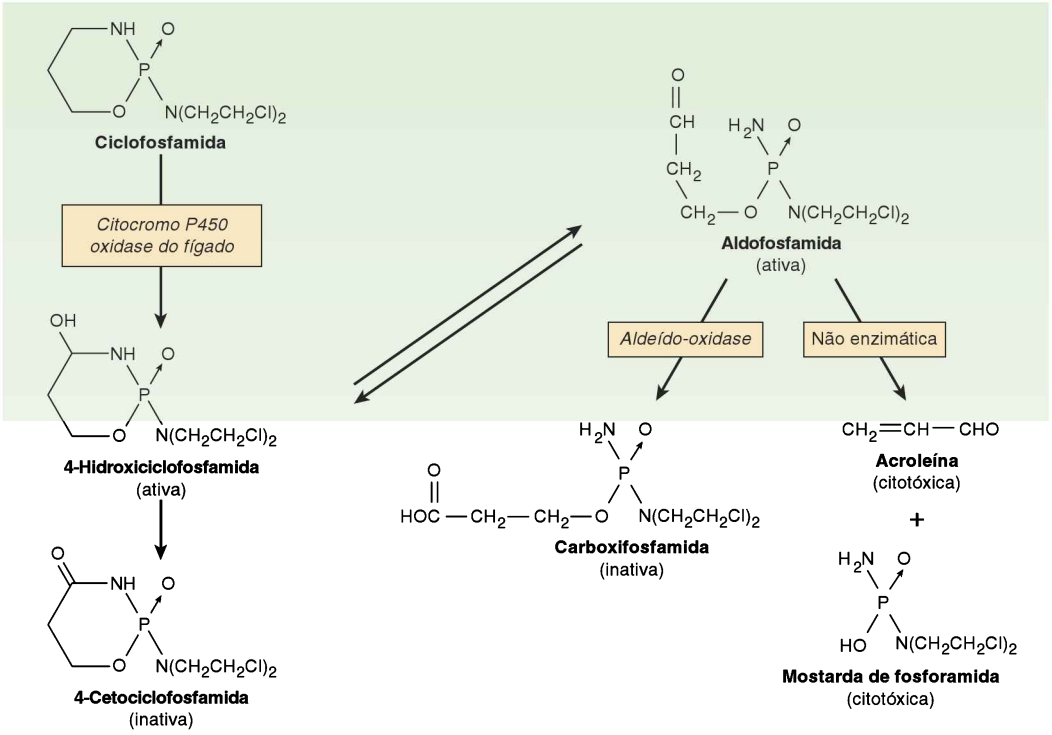


FIGURA 54-5 Metabolismo da ciclofosfamida.

O principal local de alquilação dentro do DNA é a posição N7 da guanina; entretanto, outras bases também são alquiladas, ainda que em grau menor, incluindo N1 e N3 da adenina, N3 da citosina e O6 da guanina, bem como átomos de fosfato e proteínas associadas ao DNA. Essas interações podem ocorrer em um único filamento ou em ambos os filamentos de DNA por meio de ligação cruzada, visto que os principais fármacos alquilantes são, em sua maioria, bifuncionais, apresentando dois grupos reativos. A alquilação da guanina pode resultar em codificação defeituosa pelo emparelhamento anormal de bases com timina ou em despurinização pela excisão de resíduos de guanina. Esse último efeito leva à ruptura do filamento de DNA pela clivagem do esqueleto de açúcar-fosfato do DNA. A ligação cruzada do DNA parece ser de suma importância para a ação citotóxica dos fármacos alquilantes, e as células em fase de replicação mostram-se mais suscetíveis a esses fármacos. Por conseguinte, apesar de os fármacos alquilantes não serem ECCs, as células são mais sensíveis à alquilação nas fases G_1 tardia e S do ciclo celular.

Resistência

O mecanismo de resistência adquirida aos fármacos alquilantes pode envolver aumento da capacidade de reparo das lesões do DNA, diminuição do transporte do fármaco alquilante para dentro da célula e aumento da expressão ou da atividade da glutationa e das proteínas associadas à glutationa, que são necessárias para conjugar o fármaco alquilante, ou aumento da atividade da glutationa *S*-transferase que catalisa a conjugação.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos geralmente associados aos fármacos alquilantes costumam estar relacionados com a dose e ocorrem principalmente em tecidos de rápido crescimento, como a medula óssea, o trato gastrintestinal e o sistema reprodutor. As náuseas e os vômitos podem representar um sério problema com vários desses fármacos. Além disso, são potentes vesicantes e podem causar lesão dos tecidos no local de administração, além de produzir toxicidade sistêmica. Os fármacos alquilantes, como classe, são de natureza carcinogênica, e observa-se um risco aumentado de neoplasias secundárias, particularmente a leucemia mieloide aguda.

A ciclofosfamida é um dos fármacos alquilantes mais amplamente usados. Uma das vantagens potenciais desse composto está relacionada com sua alta biodisponibilidade oral. Em consequência, a ciclofosfamida pode ser administrada por via oral e por via intravenosa, com eficácia clínica igual. Ela é inativa em sua forma original e precisa ser ativada a formas citotóxicas por enzimas microssômicas hepáticas (ver Figura 54-5). O sistema de oxidase de função mista do citocromo P450 converte a ciclofosfamida em 4-hidroxiciclofosfamida, que fica em equilíbrio com a aldofosfamida. Esses metabólitos ativos são transportados até o tumor e os tecidos normais, onde ocorre clivagem não enzimática da aldofosfamida às formas citotóxicas — mostarda de fosforamida e acroleína. O fígado parece ser protegido pela formação enzimática dos metabólitos inativos, a 4-cetociclofosfamida e a carboxifosfamida.

Os principais efeitos tóxicos dos fármacos alquilantes estão relacionados na Tabela 54-2 e são discutidos adiante.

NITROSUREIAS

Esses fármacos parecem exibir resistência cruzada com outros fármacos alquilantes. Todos exigem sua biotransformação, que ocorre por decomposição não enzimática, em metabólitos com atividade tanto alquilante quanto carbamoilante. As nitrosureias são altamente lipossolúveis e têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, tornando-as efetivas no tratamento de tumores cerebrais. Embora a maior parte das alquilações pelas nitrosureias ocorra na posição N7 da guanina

TABELA 54-2 Fármacos alquilantes e análogos da platina: aplicações clínicas e toxicidades

Fármaco alquilante	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Mecloretamina	Forma ligações cruzadas com o DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Linfoma Hodgkin e não Hodgkin	Náuseas e vômitos	Depressão moderada na contagem do sangue periférico; doses excessivas produzem grave depressão da medula óssea com leucopenia, trombocitopenia e sangramento; em certas ocasiões, ocorrem alopecia e cistite hemorrágica com a ciclofosfamida; pode-se evitar a cistite com hidratação adequada; o bussulfano está associado a pigmentação, fibrose pulmonar e insuficiência suprarrenal
Clorambucila	Igual ao anterior	LLC e linfoma não Hodgkin	Náuseas e vômitos	
Ciclofosfamida	Igual ao anterior	Câncer de mama, câncer de ovário, linfoma não Hodgkin, LLC, sarcoma de tecidos moles, neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomiossarcoma	Náuseas e vômitos	
Bendamustina	Igual ao anterior	LLC e linfoma não Hodgkin	Náuseas e vômitos	
Melfalano	Igual ao anterior	Mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	
Tiotepa	Igual ao anterior	Câncer de mama, câncer de ovário, câncer de bexiga superficial	Náuseas e vômitos	
Bussulfano	Igual ao anterior	LMC	Náuseas e vômitos	
Carmustina	Igual ao anterior	Câncer cerebral, linfoma Hodgkin e não Hodgkin	Náuseas e vômitos	Mielossupressão; raramente, doença pulmonar intersticial e nefrite intersticial
Lomustina	Igual ao anterior	Câncer cerebral	Náuseas e vômitos	
Altretamina	Igual ao anterior	Câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, neuropatia periférica, síndrome semelhante à influenza
Temozolomida	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Câncer cerebral, melanoma	Náuseas e vômitos, cefaleia e fadiga	Mielossupressão, elevação discreta nas provas de função hepática, fotossensibilidade
Procarbazina	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Linfoma Hodgkin e não Hodgkin, tumores cerebrais	Depressão do sistema nervoso central	Mielossupressão, reações de hipersensibilidade
Dacarbazina	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Linfoma Hodgkin, melanoma, sarcoma de tecidos moles	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, toxicidade para o sistema nervoso central com neuropatia, ataxia, letargia e confusão
Cisplatina	Forma ligações cruzadas intrafilamentares e entre filamentos do DNA; ligação a proteínas nucleares e citoplasmáticas	Câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, câncer de mama, câncer de bexiga, colangiocarcinoma, câncer gastresofágico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer de células germinativas	Náuseas e vômitos	Nefrotoxicidade, neuropatia sensitiva periférica, ototoxicidade, disfunção nervosa
Carboplatina	Igual ao da cisplatina	Câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão; raramente, mielopatia periférica, toxicidade renal, disfunção hepática
Oxaliplatina	Igual ao da cisplatina	Câncer colorretal, câncer gastresofágico, câncer pancreático	Náuseas e vômitos, disestesia laringofaríngea	Mielossupressão, neuropatia sensitiva periférica, diarreia

LLC, leucemia linfocítica crônica; LMC, leucemia mieloide crônica.

no DNA, a alquilação crítica responsável pela citotoxicidade parece estar na posição O6 da guanina, resultando em ligações cruzadas G-C no DNA. Após a administração oral de lomustina, os níveis plasmáticos máximos dos metabólitos aparecem dentro de 1 a 4 horas; as concentrações no sistema nervoso central alcançam 30 a 40% da atividade presente no plasma. A excreção urinária parece constituir a principal via de eliminação no corpo. Uma nitrosureia contendo açúcar, de ocorrência natural, a estreptozocina, é interessante em virtude de sua toxicidade medular mínima. Esse fármaco possui atividade no tratamento do carcinoma de células das ilhotas do pâncreas secretor de insulina.

FÁRMACOS ALQUILANTES NÃO CLÁSSICOS

Vários outros compostos apresentam mecanismos de ação que envolvem a alquilação do DNA como mecanismo citotóxico de ação. Esses fármacos incluem a procarbazina, a dacarbazina e a bendamustina. Suas respectivas aplicações clínicas e toxicidades associadas estão relacionadas na Tabela 54-2.

Procarbazina

A procarbazina é um derivado da metil-hidrazina, ativa por via oral, que, no contexto clínico, é usado em esquemas de associação para o tratamento de linfomas Hodgkin e não Hodgkin, bem como de tumores cerebrais.

O mecanismo preciso de ação da procarbazina é incerto. Todavia, o fármaco inibe a biossíntese do DNA, do RNA e das proteínas, prolonga a interfase e produz rupturas cromossômicas. O metabolismo oxidativo da procarbazina por enzimas microssômicas gera azoprocarbazina e H_2O_2, que podem ser responsáveis pela clivagem dos filamentos de DNA. São formados vários outros metabólitos do fármaco, que podem ser citotóxicos. Um dos metabólitos é um inibidor fraco da monoaminoxidase (MAO), e podem ocorrer efeitos adversos quando a procarbazina é administrada com outros inibidores da MAO, bem como com agentes simpatomiméticos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, depressores do sistema nervoso central, agentes antidiabéticos, álcool e alimentos contendo tiramina.

Verifica-se um risco aumentado de cânceres secundários na forma de leucemia aguda, e acredita-se que seu potencial carcinogênico seja maior do que o da maioria dos outros fármacos alquilantes.

Dacarbazina

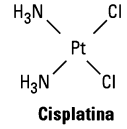
A dacarbazina é um composto sintético que atua como fármaco alquilante após ativação metabólica no fígado por *N*-desmetilação oxidativa do derivado monometílico. Esse metabólito sofre decomposição espontânea em diazometano, gerando um íon metilcarbônio, que se acredita seja a espécie citotóxica essencial. A dacarbazina é administrada por via parenteral e é usada no tratamento de melanoma maligno, linfoma Hodgkin, sarcoma de tecidos moles e neuroblastoma. Quanto a seu perfil de segurança, a principal toxicidade que limita a dose prescrita é a mielossupressão; entretanto, as náuseas e os vômitos podem ser graves em alguns casos. Trata-se de um potente vesicante, e é preciso ter cuidado para evitar o extravasamento do fármaco durante sua administração.

Bendamustina

A bendamustina é um fármaco alquilante bifuncional que consiste em um anel benzimidazol de purina e uma mostarda nitrogenada. À semelhança de outros fármacos alquilantes, a bendamustina forma ligações cruzadas com o DNA, produzindo rupturas em filamentos simples e duplos, com consequente inibição da síntese e da função do DNA. Essa molécula também inibe pontos de verificação da mitose e induz catástrofe mitótica, levando à morte celular. Convém assinalar que a resistência cruzada entre a bendamustina e outros fármacos alquilantes é apenas parcial, o que proporciona uma base racional para sua atividade clínica, apesar do desenvolvimento de resistência a outros fármacos alquilantes. Esse agente está aprovado para uso no tratamento da leucemia linfocítica crônica, e observa-se também uma atividade em linfomas Hodgkin e não Hodgkin, mieloma múltiplo e câncer de mama. Os principais efeitos tóxicos que limitam a dose incluem mielossupressão, náuseas discretas e vômitos. Raramente, ocorrem reações de hipersensibilidade à infusão, exantema cutâneo e outras reações cutâneas.

ANÁLOGOS DA PLATINA

Na atualidade, são utilizados três análogos da platina na prática clínica: a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina. A cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina [II]) é um complexo metálico inorgânico, inicialmente descoberto em consequência da observação casual de que os complexos de platina neutros inibem a divisão e o crescimento filamentoso da *Escherichia coli*. Subsequentemente, foram sintetizados vários análogos da platina. Embora o mecanismo preciso de ação dos análogos da platina ainda não esteja bem esclarecido, acredita-se que eles exerçam seus efeitos citotóxicos da mesma maneira que os fármacos alquilantes. Desse modo, os análogos da platina matam as células tumorais em todas as fases do ciclo celular e ligam-se ao DNA pela formação de ligações cruzadas dentro dos filamentos e entre eles, levando, assim, à inibição da síntese e da função do DNA. O principal local de ligação é a posição N7 da guanina; entretanto, pode ocorrer também uma interação covalente com a posição N3 da adenina e a posição O6 da citosina. Além de terem como alvo o DNA, foi constatado que os análogos da platina se ligam a proteínas tanto citoplasmáticas quanto nucleares, o que também pode contribuir para seus efeitos citotóxicos e antitumorais. Os complexos de platina parecem exercer efeitos sinérgicos com alguns outros fármacos antineoplásicos, incluindo os agentes alquilantes, as fluoropirimidinas e os taxanos.



Cisplatina

A cisplatina possui atividade antitumoral importante contra uma ampla variedade de tumores sólidos, como o câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, o câncer esofágico e gástrico, o colangiocarcinoma, o câncer de cabeça e pescoço e os cânceres geniturinários, particularmente os cânceres testicular, de ovário e de bexiga. Quando utilizada em esquema de associação, a terapia à base de cisplatina tem produzido a cura do câncer testicular não seminomatoso. A cisplatina e outros análogos da platina são extensamente depurados pelos rins e excretados na urina. Em consequência, é

necessário efetuar uma modificação da dose em pacientes com disfunção renal.

A carboplatina é um análogo da platina de segunda geração, com os mecanismos de ação citotóxica e de resistência e a farmacologia clínica idênticos aos descritos para a cisplatina. À semelhança da cisplatina, a carboplatina possui atividade de amplo espectro contra uma grande variedade de tumores sólidos. Todavia, diferentemente da cisplatina, a carboplatina exibe toxicidade renal e toxicidade gastrintestinal significativamente menores. Sua principal toxicidade que limita a dose é a mielossupressão. Por conseguinte, o fármaco tem sido amplamente usado em regimeus de transplante para o tratamento de neoplasias hematológicas refratárias. Além disso, como não há necessidade de hidratação intravenosa durante a terapia, a carboplatina é considerada um fármaco de administração mais fácil e, por esse motivo, tem substituído a cisplatina em diversos esquemas de poliquimioterapia.

A oxaliplatina é um análogo da platina diaminocicloexano de terceira geração. O mecanismo de ação e a farmacologia clínica são idênticos aos da cisplatina e da carboplatina. Entretanto, os tumores que são resistentes à cisplatina ou à carboplatina com base em defeitos de reparo de pareamento impróprio não exibem resistência cruzada à oxaliplatina, e esse achado pode explicar a atividade desse composto de platina no câncer colorretal. A oxaliplatina foi inicialmente aprovada para uso como terapia de segunda linha em associação com a fluoropirimidina, a 5-fluoruracila (5-FU) e a leucovorina, o denominado esquema FOLFOX, para tratamento do câncer colorretal metastático. Subsequentemente, o esquema FOLFOX foi aprovado (em 2005) para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Nessa mesma época, a quimioterapia à base de oxaliplatina também foi aprovada como terapia adjuvante do câncer de colo nos estágios II e III de alto risco. Foi observada uma atividade clínica do fármaco em outros cânceres gastrintestinais, como câncer de pâncreas, gastresofágico e hepatocelular. No que concerne a seu perfil de efeitos colaterais, a neurotoxicidade constitui o principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco, manifestando-se como neuropatia sensorial periférica. Existem duas formas de neurotoxicidade, uma aguda, que frequentemente é desencadeada e agravada pela exposição ao frio, e uma crônica, que depende da dose. Embora essa forma crônica dependa da dose cumulativa do fármaco administrado, ela tende a ser reversível, diferentemente da neurotoxicidade induzida pela cisplatina.

As principais toxicidades dos análogos da platina estão relacionadas na Tabela 54-2.

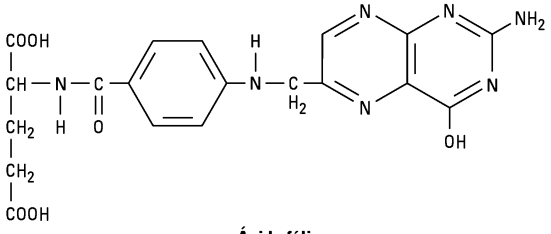
ANTIMETABÓLITOS

O desenvolvimento de fármacos com ações sobre o metabolismo intermediário das células em proliferação tem sido importante tanto do ponto de vista conceitual quanto clínico. Embora ainda não se tenha descoberto qualquer propriedade bioquímica peculiar compartilhada com todas as células cancerosas, existem várias diferenças quantitativas no metabolismo entre as células cancerosas e as células normais que tornam as células cancerosas mais sensíveis aos antimetabólitos. Muitos desses fármacos foram planejados racionalmente e sintetizados com base no conhecimento dos processos celulares fundamentais envolvidos na biossíntese do DNA. Os antimetabólitos e seus respectivos espectros clínicos e toxicidades são apresentados na Tabela 54-3 e discutidos a seguir.

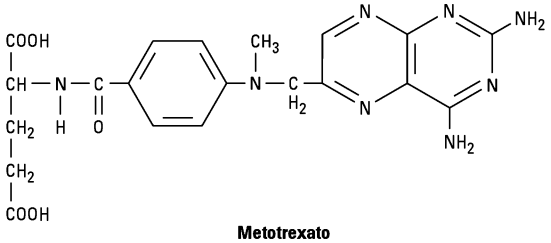
ANTIFOLATOS

Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um análogo do ácido fólico que se liga com alta afinidade ao sítio catalítico ativo da di-hidrofolato-redutase (DHFR). Isso resulta em inibição da síntese de tetra-hidrofolato (THF), o importante transportador de um carbono para processos enzimáticos envolvidos na síntese original do timidilato, de nucleotídeos da purina e dos aminoácidos serina e metionina. Por conseguinte, a inibição desses vários processos metabólicos interfere na formação do DNA, do RNA e de proteínas-chave celulares (ver Figura 33-3). A formação intracelular de metabólitos de poliglutamato, com a adição de até 5 a 7 resíduos de glutamato, é de suma importância para a ação terapêutica da MTX, e esse processo é catalisado pela enzima folilpoliglutamato-sintase (FPGS). Os poliglutamatos do MTX são seletivamente retidos no interior das células cancerosas e exercem efeitos inibitórios aumentados sobre as enzimas envolvidas na biossíntese *de novo* de nucleotídeos de purina e timidilato, tornando-os importantes determinantes da ação citotóxica do MTX.



Ácido fólico



Metotrexato

A resistência ao MTX tem sido atribuída (1) ao transporte diminuído do fármaco pelo carreador de folato reduzido ou pela proteína receptora de folato, (2) à formação diminuída de poliglutamatos de MTX citotóxicos, (3) a níveis aumentados da enzima-alvo DHFR por amplificação gênica e outros mecanismos genéticos e (4) à alteração da proteína DHFR com afinidade reduzida para o MTX. Estudos recentes também sugeriram que o acúmulo diminuído do fármaco pela ativação do transportador de resistência a múltiplos fármacos, a glicoproteína P170, também pode resultar em resistência ao fármaco.

O MTX é administrado por via intravenosa, intratecal ou oral. Entretanto, a biodisponibilidade oral é saturável e errática em doses acima de 25 mg/m^2. A excreção renal constitui a principal via de eliminação, que é mediada por filtração glomerular e secreção tubular. Em consequência, é necessário efetuar uma modificação da dose na presença de disfunção renal. Além disso, é preciso ter cuidado quando o MTX é administrado na presença de fármacos como o ácido acetilsalicílico, agentes anti-inflamatórios não esteroides, penicilina e cefalosporinas,

TABELA 54-3 Antimetabólitos: aplicações clínicas e toxicidades

Fármaco	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Toxicidade
Capecitabina	Inibe a TS; incorporação da FUTP no RNA, resultando em alteração do processamento do RNA; incorporação do FdUTP no DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Câncer de mama, câncer colorretal, câncer gastresofágico, câncer hepatocelular, câncer de pâncreas	Diarreia, síndrome da mão e pé, mielossupressão, náuseas e vômitos
5-Fluoruracila	Inibe a TS; incorporação da FUTP no RNA, resultando em alteração do processamento do RNA; incorporação do FdUTP no DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Câncer colorretal, câncer anal, câncer de mama, câncer gastresofágico, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular	Náuseas, mucosite, diarreia, depressão da medula óssea, neurotoxicidade
Metotrexato	Inibe a DHFR; inibe a TS; inibe a síntese original de nucleotídeos de purina	Câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, sarcoma osteogênico, linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma não Hodgkin, câncer de bexiga, coriocarcinoma	Mucosite, diarreia, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia
Pemetrexede	Inibe a TS, a DHFR e a síntese de nucleotídeo de purina	Mesotelioma, câncer de pulmão de células não pequenas	Mielossupressão, exantema cutâneo, mucosite, diarreia, fadiga, síndrome da mão e pé
Citarabina	Inibe o alongamento da cadeia de DNA, a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase, com formação reduzida de dNTP; incorporação do trifosfato de citarabina no DNA	LMA, LLA, LMC em crise blástica	Náuseas e vômitos, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia, ataxia cerebelar
Gencitabina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase, com formação reduzida de dNTP; incorporação do trifosfato de gencitabina no DNA, resultando na inibição de sua síntese e função	Câncer de pâncreas, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer ovariano, linfoma não Hodgkin, sarcoma de tecidos moles	Náuseas, vômitos, diarreia, mielossupressão
Fludarabina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase; incorporação do trifosfato de fludarabina no DNA; indução da apoptose	Linfoma não Hodgkin, LLC	Mielossupressão, imunossupressão, febre, mialgias, artralgias
Cladribina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase; incorporação do trifosfato de cladribina no DNA; indução da apoptose	Leucemia de células pilosas, LLC, linfoma não Hodgkin	Mielossupressão, náuseas, vômitos e imunossupressão
6-Mercaptopurina (6-MP)	Inibe a síntese original de nucleotídeos de purina; incorporação do trifosfato no RNA e no DNA	LMA	Mielossupressão, imunossupressão e hepatotoxicidade
6-Tioguanina	Igual ao da 6-MP	LLA, LMA	Igual a do anterior

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LLC, leucemia linfocítica crônica; LMC, leucemia mieloide crônica; DHFR, di-hidrofolato-redutase; dNTP, trifosfato de desoxirribonucleotídeo; FdUTP, 5-fluorodesoxiuridina-5′-trifosfato; FUTP, 5-fluoruridina-5′-trifosfato; TS, timidina-sintase.

visto que esses fármacos inibem a excreção renal do MTX. Os efeitos biológicos do MTX podem ser revertidos pela administração do folato reduzido leucovorina (5-formiltetra-hidrofolato), ou pela L-leucovorina, que é o enantiômero ativo. A leucovorina como resgate é usada em associação com a terapia com MTX em altas doses para resgatar as células normais de uma toxicidade excessiva, e também tem sido usada em casos de superdosagem acidental do fármaco. Os principais efeitos colaterais estão listados na Tabela 54-3.

Pemetrexede

O pemetrexede é um análogo antifolato pirrolopirimidina, com atividade na fase S do ciclo celular. Como no caso do MTX, o pemetrexede é transportado na célula pelo carreador de folato reduzido e exige sua ativação pela FPGS para produzir formas de poliglutamato. Embora esse agente tenha como alvo a DHFR e enzimas envolvidas na biossíntese original de nucleotídeos de purina, seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da timidilato-sintase. Na atualidade, esse antifolato está aprovado para uso em associação com a cisplatina no tratamento do mesotelioma, como fármaco isolado na terapia de segunda linha do câncer de pulmão de células não pequenas e em associação com a cisplatina para o tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de células não pequenas. À semelhança do MTX, o pemetrexede é excretado principalmente na urina, e é necessária uma modificação da dose na presença de disfunção renal. Os principais efeitos colaterais incluem mielossupressão, exantema cutâneo, mucosite, diarreia, fadiga e síndrome da mão e pé. Convém assinalar que a suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B_{12} parece reduzir os efeitos tóxicos associados ao pemetrexede, sem interferir em sua eficácia clínica. A síndrome da mão e pé manifesta-se por eritema doloroso e edema das mãos e dos pés, e foi constatado que o tratamento com dexametasona é efetivo para reduzir tanto a incidência quanto a gravidade dessa toxicidade.

Pralatrexato

O pralatrexato é um análogo antifolato 10-deaza-aminopterina que, como no caso do MTX, é transportado para dentro da célula pelo carreador de folato reduzido (CFR), exigindo sua ativação pela FPGS para produzir formas de poliglutamato. Todavia, essa molécula foi desenvolvida para ser um substrato mais potente da proteína carreadora CFR-1, bem como um melhor substrato para a FPGS. O pralatrexato inibe a DHFR

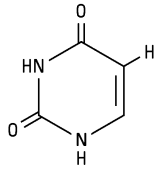
e as enzimas envolvidas na biossíntese original dos nucleotídeos de purina, bem como a timidilato-sintase. Embora tenha sido originalmente desenvolvido para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, o pralatrexato está atualmente aprovado para uso no tratamento do linfoma de células T periférico refratário ou em recidiva. À semelhança dos outros análogos de antifolato, o pralatrexato é excretado principalmente na urina, sendo necessário efetuar uma modificação da dose na presença de disfunção renal. Os principais efeitos colaterais consistem em mielossupressão, exantema cutâneo, mucosite, diarreia e fadiga. A suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B_{12} parece reduzir os efeitos tóxicos associados ao pralatrexato, sem interferir em sua eficácia clínica.

FLUOROPIRIMIDINAS

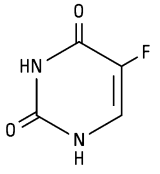
5-Fluoruracila

A 5-fluoruracila (5-FU) é inativa em sua forma original e exige ativação, por uma complexa série de reações enzimáticas, aos metabólitos ribosil e desoxirribosil nucleotídeos. Um desses metabólitos, o 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), forma um complexo ternário de ligação covalente com a enzima timidilato-sintase e o folato reduzido 5,10-metilenotetra-hidrofolato, uma reação fundamental para a síntese original do timidilato. Esse processo leva à inibição da síntese do DNA por "morte por falta de timina". A 5-FU é convertida em fluoruridina-5'-trifosfato (FUTP), que é então incorporado ao RNA, onde interfere no processo do RNA e na tradução do mRNA. Além disso, a 5-FU é convertida em 5-fluorodesoxiuridina-5'-trifosfato (FdUTP), que pode ser incorporado no DNA celular, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. Por conseguinte, acredita-se que a citotoxicidade da 5-FU seja o resultado de seus efeitos combinados sobre eventos mediados pelo DNA e pelo RNA.

A 5-FU é administrada por via intravenosa, e a atividade clínica do fármaco depende altamente de seu esquema de administração. Em virtude de sua meia-vida extremamente curta, na ordem de 10 a 15 minutos, os esquemas de infusão têm sido preferidos aos esquemas de injeção direta em bolo. Até 80 a 85% de uma dose de 5-FU são catabolizados pela enzima di-hidropirimidina-desidrogenase (DPD). Convém assinalar a observação de uma síndrome farmacogenética em até 5% dos pacientes com câncer, envolvendo uma deficiência parcial ou completa da enzima DPD; nessa situação, ocorre toxicidade grave na forma de mielossupressão, diarreia, náuseas, vômitos e toxicidade.



Uracila



5-FU

A 5-FU continua sendo o fármaco mais amplamente utilizado no tratamento do CCR, tanto como terapia adjuvante quanto para a doença avançada; além disso, possui atividade contra uma ampla variedade de tumores sólidos, incluindo cânceres de mama, estômago, pâncreas, esôfago, fígado, cabeça e pescoço e ânus. Os principais efeitos tóxicos consistem em mielossupressão, toxicidade gastrintestinal na forma de mucosite e diarreia, toxicidade cutânea manifestada pela síndrome da mão e pé e neurotoxicidade.

Capecitabina

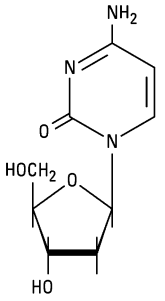
A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina, um profármaco com biodisponibilidade oral de 70 a 80%. Ela sofre extenso metabolismo no fígado pela enzima carboxilesterase a um intermediário, a 5'-desoxi-5-fluorocitidina. Em seguida, esse metabólito é convertido em 5'-desoxi-5-fluorouridina pela enzima citidina-desaminase. Essas duas etapas iniciais ocorrem principalmente no fígado. O metabólito 5'-desoxi-5-fluorouridina é finalmente hidrolisado pela timidina-fosforilase a 5-FU diretamente no tumor. Foi constatado que a expressão da timidina-fosforilase apresenta-se significativamente maior em uma ampla variedade de tumores sólidos do que no tecido normal correspondente, particularmente no câncer de mama e no CCR.

Essa fluoropirimidina oral é utilizada no tratamento do câncer de mama metastático, como monoterapia ou em associação com outros agentes antineoplásicos, incluindo docetaxel, paclitaxel, lapatinibe, ixabepilona e trastuzumabe. A capecitabina também foi aprovada para uso na terapia adjuvante do câncer de colo de estágio III e de estágio II de alto risco, bem como para o tratamento do CCR metastático como monoterapia. No momento, esforços significativos estão sendo envidados para a associação desse fármaco com outros agentes citotóxicos ativos, como a irinotecana e a oxaliplatina. Na Europa e na Ásia, o esquema capecitabina/oxaliplatina (XELOX) está aprovado para o tratamento de primeira linha do CCR metastático, e, hoje, esse esquema é amplamente usado nos Estados Unidos. Os principais efeitos tóxicos da capecitabina consistem em diarreia e na síndrome da mão e pé. Embora se possa observar também a ocorrência de mielossupressão, náuseas, vômitos e mucosite com esse fármaco, sua incidência é significativamente menor do que a observada com a 5-FU intravenosa.

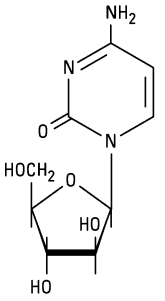
ANÁLOGOS DA DESOXICITIDINA

Citarabina

A citarabina (ara-C) é um antimetabólito específico da fase S que é convertido pela desoxicitidina-cinase no 5'-mononucleotídeo (ara-CMP). A ara-CMP é ainda metabolizada nos metabólitos difosfato e trifosfato, e acredita-se que o trifosfato de ara-CTP seja o principal metabólito citotóxico. A ara-CTP inibe competitivamente a DNA-polimerase-α e a DNA-polimerase-β, resultando, assim, em bloqueio da síntese e do reparo do DNA, respectivamente. Esse metabólito também é incorporado ao RNA e ao DNA. A incorporação ao DNA resulta em interferência no alongamento da cadeia e em ligação defeituosa de fragmentos de DNA recém-sintetizado. A retenção celular da ara-CTP parece estar relacionada com sua letalidade para as células malignas.



Citosina desoxirribosídeo



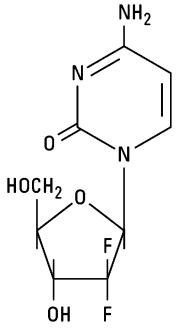
Citosina arabinosídeo (citarabina)

Após administração intravenosa, o fármaco sofre rápida depuração, e a maior parte da dose administrada é desaminada em formas inativas. O equilíbrio estequiométrico entre o nível de ativação e o catabolismo da citarabina é importante para determinar sua eventual citotoxicidade.

A atividade clínica da citarabina depende muito de seu esquema de administração, e, em virtude de sua rápida degradação, o fármaco costuma ser administrado por infusão contínua durante um período de 5 a 7 dias. Sua atividade limita-se exclusivamente ao tratamento de neoplasias malignas hematológicas, como a leucemia mieloide aguda e o linfoma não Hodgkin. Esse fármaco não apresenta qualquer atividade contra os tumores sólidos. Os principais efeitos colaterais associados à terapia com citarabina consistem em mielossupressão, mucosite, náuseas, vômitos e neurotoxicidade com a terapia em altas doses.

Gencitabina

A gencitabina é um análogo da desoxicitidina com flúor substituído que é inicialmente fosforilada pela enzima desoxicitidina-cinase na forma monofosfato e, em seguida, por outras nucleosídeo-cinases nas formas difosfato e trifosfato de nucleotídeo. Acredita-se que o efeito antitumoral resulte de vários mecanismos: inibição da ribonucleotídeo-redutase pelo difosfato de gencitabina, que diminui os níveis de trifosfatos de desoxirribonucleotídeos necessários à síntese do DNA; inibição da DNA-polimerase-α e da DNA-polimerase-β pelo trifosfato de gencitabina, com consequente bloqueio da síntese e do reparo do DNA; e incorporação do trifosfato de gencitabina ao DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. Após a incorporação do trifosfato de gencitabina ao DNA, apenas um nucleotídeo adicional pode ser acrescentado ao filamento de DNA em crescimento, resultando em terminação da cadeia.



Gencitabina

Esse análogo de nucleosídeo foi inicialmente aprovado para uso no tratamento do câncer de pâncreas avançado; todavia, hoje, a gencitabina é amplamente usada no tratamento de uma grande variedade de neoplasias malignas, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de bexiga, câncer ovariano, sarcoma de tecidos moles e linfoma não Hodgkin. A mielossupressão na forma de neutropenia constitui o principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco. Ocorrem náuseas e vômitos em 70% dos pacientes, tendo sido observada também uma síndrome semelhante à influenza. Em raros casos, foi relatada a ocorrência de síndromes de microangiopatia renal, incluindo síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica.

ANTAGONISTAS DAS PURINAS

6-tiopurinas

A 6-mercaptopurina (6-MP) foi o primeiro dos análogos das tiopurinas cuja eficácia foi constatada na terapia do câncer. Esse fármaco é usado principalmente no tratamento da leucemia aguda infantil, e um análogo estreitamente relacionado, a azatioprina, é utilizado como agente imunossupressor (ver Capítulo 55). A exemplo de outras tiopurinas, a 6-MP é inativa em sua forma original e precisa ser metabolizada pela hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase (HGPRT) para formar o monofosfato nucleotídeo, o ácido 6-tioinosínico, o qual inibe, por sua vez, várias enzimas envolvidas na síntese original de nucleotídeos de purina (Figura 54-6). A forma monofosfato é finalmente metabolizada à forma trifosfato, que pode ser então incorporada ao RNA e ao DNA. Verifica-se também a formação de quantidades significativas de ácido tioguanílico e de 6-metilmercaptopurina ribotídeo (MMPR) a partir da 6-MP. Esses metabólitos podem contribuir para sua ação citotóxica.

A 6-tioguanina (6-TG) também inibe várias enzimas na via de biossíntese original dos nucleotídeos de purina (Figura 54-6). Em consequência, são produzidas várias lesões metabólicas, incluindo inibição da interconversão dos nucleotídeos de purina; redução dos níveis intracelulares de nucleotídeo de guanina, resultando em inibição da síntese de glicoproteínas; interferência na formação do DNA e do RNA, e incorporação de nucleotídeos de tiopurina tanto no DNA quanto no RNA. A 6-TG possui ação sinérgica quando utilizada em associação com citarabina no tratamento da leucemia aguda do adulto.

A 6-MP é convertida em um metabólito inativo (ácido 6-tioúrico) por uma reação de oxidação catalisada pela xantina-oxidase, enquanto a 6-TG sofre desaminação. Isso representa um importante problema, visto que o análogo da purina, o alopurinol, um potente inibidor da xantina-oxidase, frequentemente é usado como medida de suporte no tratamento das leucemias agudas, a fim de evitar o desenvolvimento de hiperuricemia que costuma ocorrer da lise das células tumorais. Como o alopurinol inibe a xantina-oxidase, a terapia simultânea com alopurinol e 6-MP resultaria em níveis aumentados de 6-MP, com consequente toxicidade excessiva.

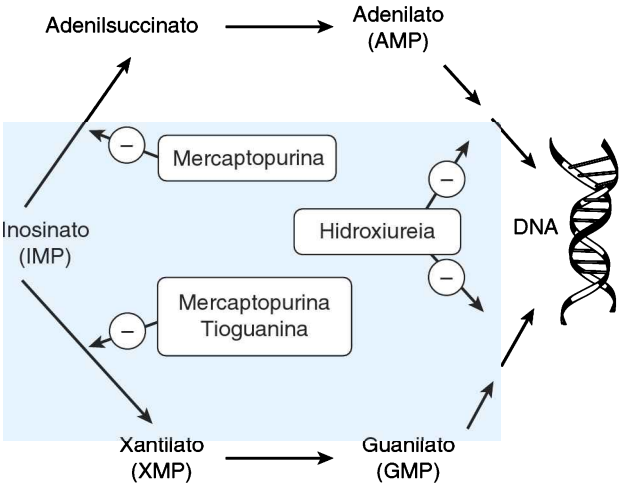
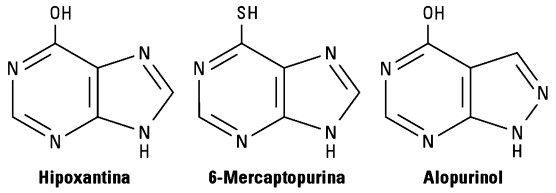
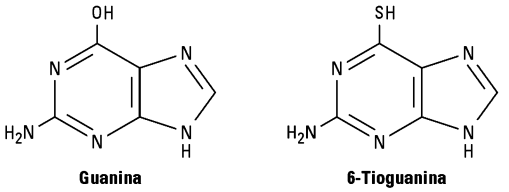


FIGURA 54-6 Mecanismo de ação da 6-mercaptopurina e da 6-tioguanina.

Nessa situação, é preciso reduzir a dose de mercaptopurina em 50 a 75%. Em contrapartida, essa interação não ocorre com a 6-TG, que pode ser administrada em doses integrais com o alopurinol.





As tiopurinas também são metabolizadas pela enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT), em que um grupo metila está ligado ao anel tiopurina. Os pacientes que apresentam síndrome farmacogenética envolvendo a deficiência parcial ou completa dessa enzima apresentam risco aumentado de desenvolver efeitos tóxicos graves na forma de mielossupressão e toxicidade gastrintestinal, com mucosite e diarreia.

Fludarabina

O fosfato de fludarabina sofre rápida desfosforilação a 2-fluoroarabinofuranosiladenosina e, em seguida, fosforilação intracelular ao trifosfato pela desoxicitidina-cinase. O metabólito trifosfato interfere nos processos de síntese e de reparo do DNA pela inibição da DNA-polimerase-α e da DNA-polimerase-β. A forma trifosfato também pode ser diretamente incorporada ao DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. O metabólito difosfato de fludarabina inibe a ribonucleotídeo-redutase, com consequente inibição dos trifosfatos de desoxirribonucleotídeo essenciais. Por fim, a fludarabina leva ao processo de apoptose nas células suscetíveis por mecanismos que ainda não foram elucidados. Esse análogo de nucleotídeo de purina é usado principalmente no tratamento do linfoma não Hodgkin de baixo grau e da leucemia linfocítica crônica (LLC). A fludarabina é administrada por via parenteral, e 25 a 30% do fármaco original são excretados na urina. A mielossupressão constitui a principal toxicidade que limita a dose administrada. A fludarabina é uma potente imunossupressão com efeitos inibitórios sobre as células T CD4 e CD8. Os pacientes apresentam risco aumentado de contrair infecções oportunistas, como fungo, herpes e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC). Os pacientes devem receber profilaxia contra PPC com sulfametoxazol-trimetoprima (em dupla concentração), pelo menos três vezes por semana, devendo esse esquema ser mantido por até um ano após interrupção da terapia com fludarabina.

Cladribina

A cladribina (2-clorodesoxiadenosina) é um análogo do nucleosídeo de purina, com alta especificidade para as células linfoides. A cladribina, que é inativa em sua forma original, é inicialmente fosforilada pela desoxicitidina-cinase na forma monofosfato e metabolizada finalmente à forma trifosfato, que pode ser então incorporada ao DNA. O metabólito trifosfato também pode interferir na síntese e no reparo do DNA pela inibição da DNA-polimerase-α e da DNA-polimerase-β, respectivamente. A cladribina está indicada para o tratamento da leucemia de células pilosas e apresenta atividade contra outras neoplasias linfoides de baixo grau, como LLC e linfoma não Hodgkin de baixo grau. O fármaco normalmente é administrado em infusão contínua durante sete dias; nessas condições, apresenta um perfil de segurança muito controlável, e a principal toxicidade consiste em mielossupressão transitória. A exemplo de outros análogos de nucleosídeo da purina, o fármaco possui efeitos imunossupressores, e foi observada uma redução das células T CD4 e CD8 de mais de um ano de duração.

PRODUTOS NATURAIS COMO FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O CÂNCER

ALCALOIDES DA VINCA

Vimblastina

A vimblastina é um alcaloide derivado da planta pervinca *Vinca rosea*. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da polimerização da tubulina, que impede a montagem dos microtúbulos, uma importante parte do citoesqueleto e do fuso mitótico. Esse efeito inibitório resulta em parada da mitose na metáfase, interrompendo a divisão celular, com consequente morte da célula. A vimblastina e outros alcaloides da vinca são metabolizados pelo sistema P450 hepático, e a maior parte do fármaco é excretada nas fezes pelo sistema hepatobiliar. Por esse motivo, é necessário efetuar uma modificação da dose na presença de disfunção hepática. Os principais efeitos colaterais estão relacionados na Tabela 54-4 e consistem em náuseas, vômitos, supressão da medula óssea e alopecia. A vimblastina também é um potente vesicante, e é preciso ter cuidado em sua administração. O fármaco possui atividade clínica no tratamento dos linfomas Hodgkin e não Hodgkin, do câncer de mama e do câncer de células germinativas.

Vincristina

A vincristina é outro derivado alcaloide da *V. rosea*, estando estreitamente relacionada com a vimblastina em sua estrutura. O mecanismo de ação, o mecanismo de resistência e a farmacologia clínica desse fármaco são idênticos aos da vimblastina. Apesar dessas semelhanças com a vimblastina, a vincristina exibe um espectro de atividade clínica e perfil de segurança notavelmente diferente.

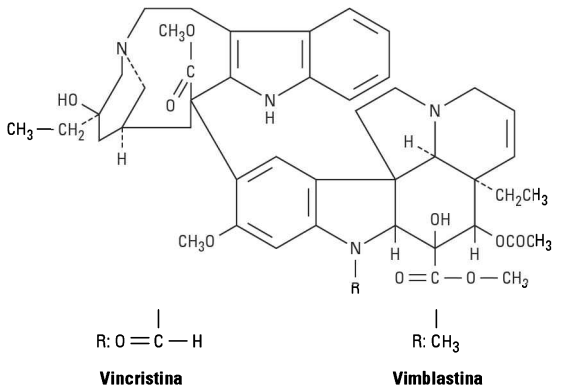


TABELA 54-4 Produtos naturais como fármacos quimioterápicos para o câncer: aplicações clínicas e toxicidades

Fármaco	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas[1]	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Bleomicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de filamentos simples e duplos do DNA	Linfoma Hodgkin e não Hodgkin, câncer de células germinativas, câncer de cabeça e pescoço	Reações alérgicas, febre, hipotensão	Toxicidade cutânea, fibrose pulmonar, mucosite, alopecia
Daunorrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de filamentos simples e duplos do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	LMA, LLA	Náuseas, febre, urina vermelha (sem hematúria)	Cardiotoxicidade (ver texto), alopecia, mielossupressão
Docetaxel	Inibe a mitose	Câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de próstata, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer de bexiga	Hipersensibilidade	Neurotoxicidade, retenção de líquido, mielossupressão com neutropenia
Doxorrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de filamentos simples e duplos do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	Câncer de mama, linfoma Hodgkin e não Hodgkin, sarcoma de tecidos moles, câncer ovariano, câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, câncer de tireoide, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, urina vermelha (sem hematúria)	Cardiotoxicidade (ver texto), alopecia, mielossupressão, estomatite
Etopósido	Inibe a topoisomerase II	Câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas; linfoma não Hodgkin, câncer gástrico	Náuseas, vômitos, hipotensão	Alopecia, mielossupressão
Idarrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de filamentos simples e duplos do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	LMA, LLA, LMC em crise blástica	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, cardiotoxicidade
Irinotecana	Inibe a topoisomerase I	Câncer colorretal, câncer gastresofágico, câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas	Diarreia, náuseas, vômitos	Diarreia, mielossupressão, náuseas e vômitos
Mitomicina	Atua como fármaco alquilante e forma ligações cruzadas com o DNA; formação de radicais livres de oxigênio, que têm como alvo o DNA	Câncer de bexiga superficial, câncer gástrico, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço (em associação com radioterapia)	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, anorexia e fadiga, síndrome hemolítico-urêmica
Paclitaxel	Inibe a mitose	Câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, câncer de ovário, câncer gastresofágico, câncer de próstata, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço	Náuseas, vômitos, hipotensão, arritmias, hipersensibilidade	Mielossupressão, neuropatia sensorial periférica
Topotecana	Inibe a topoisomerase I	Câncer de pulmão de células pequenas, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão
Vimblastina	Inibe a mitose	Linfoma Hodgkin e não Hodgkin, câncer de células germinativas, câncer de mama, sarcoma de Kaposi	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, alopecia, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), eventos vasculares
Vincristina	Inibe a mitose	LLA, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms	Nenhuma	Neurotoxicidade com neuropatia periférica, íleo paralítico, mielossupressão, alopecia, SIADH
Vinorelbina	Inibe a mitose	Câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, constipação intestinal, SIADH

[1]Ver Tabela 54-3 para acrônimos.

A vincristina tem sido efetiva em associação com a prednisona para indução de remissão na leucemia linfoblástica aguda em crianças. Também é ativa em diversas neoplasias hematológicas, como os linfomas Hodgkin e não Hodgkin e o mieloma múltiplo, bem como em vários tumores pediátricos, como o rabdomiossarcoma, o neuroblastoma, o sarcoma de Ewing e o tumor de Wilms.

O principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco consiste em neurotoxicidade, que costuma se manifestar na forma de neuropatia sensorial periférica, embora se tenha observado

a ocorrência de disfunção do sistema nervoso autônomo com hipotensão ortostática, retenção urinária, íleo paralítico ou constipação intestinal, paralisia de nervos cranianos, ataxia, convulsões e coma. Apesar de sua ocorrência, a mielossupressão é, em geral, mais discreta e muito menos significativa do que a observada com o uso da vimblastina. O outro efeito adverso que pode surgir consiste na síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH, de *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

Vinorelbina

A vinorelbina é um derivado semissintético da vimblastina cujo mecanismo de ação é idêntico ao da vimblastina e da vincristina, isto é, inibição da mitose das células na fase M pela inibição da polimerização da tubulina. Esse fármaco possui atividade no câncer de pulmão de células não pequenas, no câncer de mama e no câncer de ovário. A mielossupressão com neutropenia constitui o efeito tóxico que limita a dose do fármaco; entretanto, outros efeitos colaterais incluem náuseas e vômitos, elevações transitórias das provas de função hepática, neurotoxicidade e SIADH.

TAXANOS E FÁRMACOS RELACIONADOS

O **paclitaxel** é um éster alcaloide derivado do teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*) e do teixo europeu (*Taxus baccata*). O fármaco atua como veneno do fuso mitótico, por sua ligação de alta afinidade aos microtúbulos, com *aumento* da polimerização da tubulina. Essa promoção da montagem dos microtúbulos pelo paclitaxel ocorre na ausência de proteínas associadas aos microtúbulos e do trifosfato de guanosina, resultando em inibição da mitose e divisão celular.

O paclitaxel possui atividade significativa em uma ampla variedade de tumores sólidos, incluindo câncer de ovário, câncer de mama avançado, câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, cânceres de cabeça e pescoço, esofágico, de próstata e de bexiga, bem como o sarcoma de Kaposi relacionado com a Aids. O fármaco é extensamente metabolizado pelo sistema hepático P450, e quase 80% do fármaco são excretados nas fezes por via hepatobiliar. Por esse motivo, é necessário efetuar uma redução da dose em pacientes com disfunção hepática. Os principais efeitos tóxicos que limitam a dose do fármaco estão relacionados na Tabela 54-4. Podem ser observadas reações de hipersensibilidade em até 5% dos pacientes; todavia, a incidência é significativamente reduzida por pré-medicação com dexametasona, difenidramina e bloqueador H_2.

Foi aprovada uma nova formulação de paclitaxel ligado à albumina para uso no câncer de mama metastático. Diferentemente do paclitaxel, essa formulação não está associada a reações de hipersensibilidade, não havendo necessidade de pré-medicação para evitar essas reações. Além disso, esse fármaco apresenta efeitos mielossupressores significativamente reduzidos em comparação com o paclitaxel, e a neurotoxicidade observada parece ser mais facilmente reversível do que aquela observada com o paclitaxel.

O **docetaxel** é um taxano semissintético derivado do teixo europeu, com mecanismo de ação, metabolismo e eliminação idênticos aos do paclitaxel. O fármaco foi aprovado para uso como terapia de segunda linha no câncer de mama avançado e no câncer de pulmão de células não pequenas; além disso, possui atividade significativa contra câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico, câncer de ovário refratário à platina e câncer de bexiga. Os principais efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

O **cabazitaxel** é um taxano semissintético produzido a partir de um precursor extraído do teixo, com mecanismo de ação, metabolismo e eliminação idênticos aos dos outros taxanos. Todavia, ao contrário dos demais taxanos, o cabazitaxel é um substrato fraco para a bomba de efluxo da glicoproteína P de resistência a múltiplos fármacos e, por conseguinte, pode ser útil no tratamento de tumores resistentes a múltiplos fármacos. O cabazitaxel está aprovado em associação com prednisona na terapia de segunda linha no câncer de próstata metastático refratário a hormônios, previamente tratado com esquemas contendo docetaxel. Os principais efeitos tóxicos consistem em mielossupressão, neurotoxicidade e reações alérgicas.

Apesar de não ser estritamente um taxano, a **ixabepilona** é um análogo de epotilona B semissintético que atua como inibidor dos microtúbulos e que se liga diretamente às subunidades de tubulina β nos microtúbulos, resultando em inibição da dinâmica microtubular normal. Por conseguinte, a ixabepilona é ativa na fase M do ciclo celular. Esse agente atualmente está aprovado para o tratamento do câncer de mama metastático em associação com a fluoropirimidina oral, a capecitabina, ou como monoterapia. Convém assinalar que a ixabepilona continua apresentando atividade contra tumores resistentes a fármacos que hiperexpressam a glicoproteína P ou mutações da tubulina. Os principais efeitos colaterais consistem em mielossupressão, reações de hipersensibilidade e neurotoxicidade, na forma de neuropatia sensorial periférica.

EPIPODOFILOTOXINAS

O **etopósido** é um derivado semissintético da podofilotoxina, que é extraída da raiz do podófilo (*Podophyllum peltatum*). Nos Estados Unidos, formulações intravenosas e orais do etopósido estão aprovadas para uso clínico. A biodisponibilidade oral é de cerca de 50%, de modo que a dose oral deve ser duas vezes a dose intravenosa. Até 30 a 50% do fármaco são excretados na urina, e é necessário efetuar uma redução da dose na presença de disfunção renal. O principal modo de ação consiste na inibição da enzima do DNA, a topoisomerase II. O etopósido apresenta atividade clínica no câncer de células germinativas, no câncer de pulmão de células pequenas e de células não pequenas, nos linfomas Hodgkin e não Hodgkin e no câncer gástrico. Além disso, mostra-se efetivo em esquemas de alta dose no contexto de transplante para câncer de mama e linfomas. Os principais efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

CAMPTOTECINAS

As camptotecinas são produtos naturais derivados da árvore *Camptotheca acuminata*, originalmente encontrada na China. Essas substâncias inibem a atividade da topoisomerase I, a enzima-chave responsável pela quebra e religação dos filamentos simples de DNA. A inibição da enzima resulta em lesão do DNA. A **topotecana** e a **irinotecana** são dois análogos das camptotecinas usados na prática clínica nos Estados Unidos. Apesar de ambas inibirem o mesmo alvo molecular, seu espectro de atividade clínica é muito diferente. A topotecana está

indicada para o tratamento do câncer de ovário avançado como terapia de segunda linha após tratamento inicial com terapia à base de platina. Foi também aprovada como terapia de segunda linha do câncer de pulmão de células pequenas. A principal via de eliminação é a excreção renal, de modo que é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal.

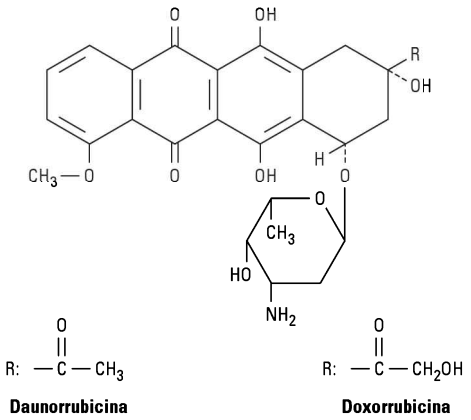
A irinotecana é um profármaco convertido principalmente no fígado pela enzima carboxilesterase no metabólito SN-38, que é 1.000 vezes mais potente como inibidor da topoisomerase I do que o composto original. Diferentemente da topotecana, a irinotecana e o metabólito SN-38 são eliminados principalmente na bile e nas fezes, e é necessário efetuar uma redução na dose na presença de disfunção hepática. A irinotecana foi originalmente aprovada como terapia de segunda linha em pacientes com câncer colorretal metastático que não responderam à terapia à base de fluoruracila. Na atualidade, está aprovada como terapia de primeira linha quando usada em associação com a 5-FU e a leucovorina. A mielossupressão e a diarreia constituem os dois efeitos colaterais mais comuns (Tabela 54-4). Existem duas formas de diarreia: uma forma precoce, que ocorre dentro de 24 horas após a administração do fármaco e que se acredita ser um evento colinérgico tratado efetivamente com atropina, e uma forma tardia, que costuma surgir dentro de 2 a 10 dias após o tratamento. A diarreia tardia pode ser intensa, resultando em desequilíbrio eletrolítico significativo e desidratação em alguns casos.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS

A triagem de produtos microbianos levou à descoberta de diversos compostos inibidores do crescimento, que demonstraram ser clinicamente úteis na quimioterapia do câncer. Muitos desses antibióticos ligam-se ao DNA por sua intercalação entre bases específicas e bloqueiam a síntese de RNA, DNA ou ambos, produzem clivagem dos filamentos de DNA e interferem na replicação celular. Todos os antibióticos atualmente utilizados na prática clínica contra o câncer são produtos de várias cepas dos microrganismos do solo *Streptomyces*. Esses antibióticos incluem as antraciclinas, a bleomicina e a mitomicina.

ANTRACICLINAS

Os antibióticos antraciclínicos, isolados de *Streptomyces peucetius*, estão entre os fármacos antineoplásicos citotóxicos mais amplamente usados. As estruturas de dois congêneres, a doxorrubicina e a daunorrubicina, estão ilustradas adiante. Vários outros análogos das antraciclinas passaram a ser usados na prática clínica, como a idarrubicina, a epirrubicina e a mitoxantrona. As antraciclinas exercem sua ação citotóxica por meio de quatro mecanismos principais: (1) inibição da topoisomerase II; (2) ligação de alta afinidade ao DNA por intercalação, com consequente bloqueio da síntese de DNA e RNA, bem como ruptura dos filamentos de DNA; (3) produção de radicais livres de semiquinona e radicais livres de oxigênio por um processo redutor mediado por enzima e dependente de ferro, e (4) ligação às membranas celulares, alterando a fluidez e o transporte de íons. Embora os mecanismos precisos pelos quais as antraciclinas exercem seus efeitos citotóxicos ainda não estejam definidos (e possam depender do tipo de tumor específico), já está bem estabelecido que o mecanismo de radicais livres constitui a causa da cardiotoxicidade associada às antraciclinas (Tabela 54-4).



Daunorrubicina **Doxorrubicina**

Dentro do contexto clínico, as antraciclinas são administradas por via intravenosa. Esses fármacos são metabolizados extensamente no fígado, com redução e hidrólise dos substituintes dos anéis. O metabólito hidroxilado é uma espécie ativa, enquanto a aglicona é inativa. Até 50% do fármaco são eliminados nas fezes por excreção biliar; por esse motivo, é necessário reduzir a dose na presença de disfunção hepática. Embora as antraciclinas sejam habitualmente administradas em um esquema a cada três semanas, foi constatado que esquemas alternativos de administração, como uma baixa dose semanalmente ou infusões contínuas de 72 a 96 horas, produzem uma eficácia clínica equivalente, com redução da toxicidade.

A **doxorrubicina** é um dos fármacos antineoplásicos de maior importância na prática clínica, com acentuada atividade clínica nos cânceres de mama, endométrio, ovário, testículo, tireoide, estômago, bexiga, fígado e pulmão; nos sarcomas de tecido mole; em vários cânceres infantis, incluindo neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteossarcoma e rabdomiossarcoma. Além disso, possui atividade clínica em neoplasias malignas hematológicas, como a leucemia linfoblástica aguda, o mieloma múltiplo e os linfomas Hodgkin e não Hodgkin. Em geral, a doxorrubicina é usada em associação com outros agentes antineoplásicos (p. ex., ciclofosfamida, cisplatina e 5-FU), e verifica-se uma melhor atividade clínica com os esquemas de associação do que com a monoterapia.

A **daunorrubicina** foi o primeiro fármaco isolado dessa classe. Ela continua sendo utilizada no tratamento da leucemia mieloide aguda. Em contraste com a doxorrubicina, sua eficácia em tumores sólidos é limitada.

A **idarrubicina** é um análogo de glicosídeo antraciclínico semissintético da daunorrubicina. O fármaco está aprovado para uso em associação com a citarabina na terapia de indução da leucemia mieloide aguda. Quando associada com citarabina, a idarrubicina parece ser mais ativa do que a daunorrubicina na produção de remissões completas e na melhora de sobrevida em pacientes com leucemia mieloide aguda.

A **epirrubicina** é um análogo da antraciclina com o mecanismo de ação e a farmacologia clínica idênticos aos de todas as outras antraciclinas. Foi aprovada inicialmente para uso como componente da terapia adjuvante no câncer de mama de estágio inicial com linfonodos positivos, porém também é utilizada no tratamento do câncer de mama metastático e do câncer gastresofágico.

A **mitoxantrona** (di-hidroxiantracenediona) é um composto do antraceno cuja estrutura assemelha-se ao anel da antraciclina. Ela liga-se ao DNA, produzindo a quebra dos filamentos, e inibe a síntese tanto do DNA quanto do RNA. Na atualidade, a mitoxantrona é utilizada no tratamento do câncer de próstata avançado, refratário a hormônios, e do linfoma não Hodgkin de baixo grau. A mitoxantrona também está indicada para o tratamento do câncer de mama, bem como da leucemia mieloide aguda infantil e do adulto. A mielossupressão com leucopenia constitui o efeito tóxico que limita a dose do fármaco, e ocorrem também náuseas, vômitos, mucosite e alopecia. Embora se acredite que a mitoxantrona seja menos cardiotóxica do que a doxorrubicina, foi relatada a ocorrência de cardiotoxicidade tanto aguda quanto crônica. Observa-se uma coloração azulada das unhas dos dedos das mãos, da esclera e da urina em 1 a 2 dias após a administração do fármaco.

O principal efeito tóxico de todas as antraciclinas, que limita sua dose, consiste em mielossupressão, sendo a neutropenia observada mais comumente do que a trombocitopenia. Em alguns casos, a mucosite limita a dose do fármaco. São observadas duas formas de cardiotoxicidade. A forma aguda ocorre nos primeiros 2 a 3 dias e manifesta-se como arritmias e anormalidades de condução, outras alterações eletrocardiográficas, pericardite e miocardite. Essa forma costuma ser transitória e, na maioria dos casos, assintomática. A forma crônica provoca miocardiopatia dilatada dependente da dose, associada a insuficiência cardíaca. A cardiotoxicidade crônica parece resultar da produção aumentada de radicais livres dentro do miocárdio. Esse efeito raramente é observado com doses totais de doxorrubicina abaixo de 500 a 550 mg/m^2. O uso de doses semanais menores ou de infusões contínuas de doxorrubicina parece reduzir a incidência de cardiotoxicidade. Além disso, o tratamento com um fármaco quelante de ferro, o **dexrazoxano** (ICRF-187), atualmente está aprovado para evitar ou reduzir a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em mulheres com câncer de mama metastático que tenham recebido uma dose cumulativa total de doxorrubicina de 300 mg/m^2. As antraciclinas também podem produzir uma "reação de memória à radiação", com ocorrência de eritema e descamação da pele nos locais de radioterapia anterior.

MITOMICINA

A mitomicina (mitomicina C) é um antibiótico isolado do *Streptomyces caespitosus*. Ela sofre ativação metabólica pela redução mediada por enzima, gerando um agente alquilante que estabelece uma ligação cruzada com o DNA. As células-tronco tumorais hipóxicas dos tumores sólidos encontram-se em um ambiente favorável a reações redutoras e são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da mitomicina do que as células normais e as células tumorais oxigenadas. A mitomicina mostra-se ativa em todas as fases do ciclo celular e é o melhor fármaco disponível para uso em associação à radioterapia para atacar as células tumorais hipóxicas. Seu principal uso clínico consiste no tratamento do câncer de células escamosas do ânus, em associação a 5-FU e radioterapia. Além disso, a mitomicina é utilizada na poliquimioterapia para o carcinoma de células escamosas do colo do útero e para os cânceres de mama, gástrico e pancreático. Uma aplicação especial da mitomicina consiste no tratamento intravesical do câncer de bexiga superficial. Como praticamente nenhuma mitomicina sofre absorção sistêmica, ocorre pouca ou nenhuma toxicidade sistêmica quando usada nesse contexto.

Os efeitos tóxicos comuns da mitomicina estão relacionados na Tabela 54-4. Foi relatada a ocorrência de síndrome hemolítico-urêmica manifestada na forma de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal, bem como casos esporádicos de pneumonite intersticial.

BLEOMICINA

A bleomicina é um pequeno peptídeo que contém uma região de ligação ao DNA e um domínio de ligação do ferro nas extremidades opostas da molécula. Ela atua por sua ligação ao DNA, resultando em rupturas de filamentos simples e duplos após a formação de radicais livres, com inibição da biossíntese do DNA. A fragmentação do DNA deve-se à oxidação de um complexo de DNA-bleomicina-Fe(II), resultando em aberrações cromossômicas. A bleomicina é um fármaco específico do ciclo celular que provoca acúmulo de células na fase G_2 do ciclo celular.

A bleomicina está indicada para o tratamento dos linfomas Hodgkin e não Hodgkin, do tumor de células germinativas, do câncer de cabeça e pescoço e do câncer de células escamosas da pele, do colo do útero e da vulva. Uma vantagem da bleomicina é que ela pode ser administrada pelas vias subcutânea, intramuscular ou intravenosa. A eliminação da bleomicina ocorre principalmente por excreção renal, e recomenda-se uma modificação da dose em pacientes com disfunção renal. A toxicidade pulmonar limita a dose de bleomicina e, em geral, manifesta-se na forma de pneumonite, com tosse, dispneia, estertores respiratórios secos ao exame físico e infiltrados na radiografia do tórax. A incidência de toxicidade pulmonar aumenta em pacientes com mais de 70 anos, nos que recebem doses cumulativas de mais de 400 unidades, em pacientes com doença pulmonar subjacente e nos indivíduos anteriormente submetidos à irradiação do mediastino ou do tórax. Em casos raros, a toxicidade pulmonar pode ser fatal. Outros efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS

Um grande número de fármacos antineoplásicos que não pertencem às categorias tradicionais foi aprovado para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA); esses fármacos estão relacionados na Tabela 54-5.

IMATINIBE, DASATINIBE E NILOTINIBE

O imatinibe é um inibidor do domínio de tirosinocinase da oncoproteína Bcr-Abl, que impede a fosforilação do substrato de cinase pelo ATP. Seu uso está indicado para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), um distúrbio das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, caracterizado pela translocação do cromossomo Filadélfia t(9:22). Essa translocação resulta na proteína de fusão Bcr-Abl, o agente etiológico da LMC, presente em até 95% dos pacientes com essa doença. O imatinibe também inibe outras tirosinocinases receptoras para receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR, de *platelet-derived growth factor receptor*), fator de células-tronco e c-kit.

O imatinibe é bem absorvido por via oral e é metabolizado no fígado, com eliminação dos metabólitos principalmente nas fezes por excreção biliar. O fármaco foi aprovado para

TABELA 54-5 Fármacos antineoplásicos diversos: aplicações clínicas e toxicidades

Fármaco	Mecanismo de ação[1]	Aplicações clínicas[1]	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Asparaginase	Hidrolisa a L-asparagina circulante, resultando em rápida inibição da síntese de proteína	LLA	Náuseas, febre, reações alérgicas	Hepatotoxicidade, risco aumentado de sangramento e coagulação, depressão mental, pancreatite e toxicidade renal
Erlotinibe	Inibe a EGFR tirosinocinase, resultando em inibição da sinalização do EGFR	Câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pâncreas	Diarreia	Exantema cutâneo, diarreia, anorexia, doença pulmonar intersticial
Gefitinibe	Igual ao do erlotinibe	Câncer de pulmão de células não pequenas	Hipertensão, diarreia	Igual à do anterior
Imatinibe	Inibe a Bcr-Abl tirosinocinase e outras tirosinocinases de receptor, incluindo PDGFR, fator de células-tronco e c-kit	LMC, tumor de estroma gastrintestinal (TEGI), LLA com cromossomo Filadélfia positivo	Náuseas e vômitos	Retenção de líquido com edema do tornozelo e periorbitário, diarreia, mialgias, insuficiência cardíaca congestiva
Cetuximabe	Liga-se ao EGFR e inibe a sinalização distal do EGFR; aumenta a resposta à quimioterapia e à radioterapia	Câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço (utilizado em associação com radioterapia), câncer de pulmão de células não pequenas	Reação à infusão	Exantema cutâneo, hipomagnesemia, fadiga, doença pulmonar intersticial
Panitumumabe	Liga-se ao EGFR e inibe a sinalização distal do EGFR; aumenta a resposta à quimioterapia e à radioterapia	Câncer colorretal	Reação à infusão (raramente)	Exantema cutâneo, hipomagnesemia, fadiga, doença pulmonar intersticial
Bevacizumabe	Inibe a ligação do VEGF ao VEGFR, resultando em inibição da sinalização do VEGF; inibe a permeabilidade vascular do tumor; aumenta o fluxo sanguíneo tumoral e o aporte de fármacos	Câncer colorretal, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de células renais	Hipertensão, reação à infusão	Eventos tromboembólicos arteriais, perfuração gastrintestinal, complicações da cicatrização de feridas, proteinúria
Sorafenibe	Inibe múltiplas RTKs, incluindo raf cinase, VEGF-R2, VEGF-R3 e PDGFR-β, resultando em inibição da angiogênese, invasão e metástase	Câncer de células renais, câncer hepatocelular	Náuseas, hipertensão	Exantema cutâneo, fadiga e astenia, complicações hemorrágicas, hipofosfatemia
Sunitinibe	Inibe múltiplas RTKs, incluindo raf cinase, VEGF-R2, VEGF-R3 e PDGFR-α, resultando em inibição da angiogênese, invasão e metástase	Câncer de células renais, TEGI	Hipertensão	Exantema cutâneo, fadiga e astenia, complicações hemorrágicas, cardiotoxicidade resultando em insuficiência cardíaca congestiva em raros casos

[1] Ver texto para acrônimos.

uso como terapia de primeira linha na fase crônica da LMC, na crise blástica e como terapia de segunda linha na fase crônica da LMC que tenha evoluído durante a terapia anterior com α-interferona. O imatinibe também é efetivo no tratamento dos tumores de estroma gastrintestinais que expressam a tirosinocinase c-kit. Os principais efeitos colaterais estão relacionados na Tabela 54-5.

O dasatinibe é um inibidor oral de várias tirosinocinases, incluindo Bcr-Abl, Src, c-kit e PDGFR-α. Difere do imatinibe por sua ligação às conformações ativa e inativa do domínio de Abl cinase e supera a resistência ao imatinibe em consequência de mutações na Bcr-Abl cinase. O dasatinibe está aprovado para uso na LMC e na leucemia linfoblástica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, com resistência ou intolerância à terapia com imatinibe.

O nilotinibe é uma molécula de fenilamino-pirimidina de segunda geração que inibe as tirosinocinases Bcr-Abl, c-kit e PDGFR-β. Apresenta maior afinidade de ligação (até 20 a 50 vezes) pela Abl cinase, em comparação com o imatinibe, e supera a resistência ao imatinibe em decorrência de mutações Bcr-Abl. O fármaco foi originalmente aprovado para a fase crônica e a fase acelerada da LMC com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo o imatinibe, e, recentemente, foi aprovado como terapia de primeira linha da fase crônica da LMC.

O imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe são todos metabolizados no fígado, principalmente pela enzima microssômica hepática CYP3A4. Uma grande proporção de cada fármaco é eliminada nas fezes por via hepatobiliar. É importante rever a lista atual de fármacos de prescrição e de venda livre do paciente, visto que esses fármacos apresentam interações medicamentosas iniciais, particularmente com aqueles que também são metabolizados pelo sistema CYP3A4. Além disso, os pacientes devem evitar produtos a base de pomelo (toranja, grapefruit) e o uso da erva-de-são-joão, visto que podem alterar o metabolismo dessas pequenas moléculas inibidoras (ver Capítulo 4).

INIBIDORES DOS RECEPTORES DE FATORES DE CRESCIMENTO

Cetuximabe e panitumumabe

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*) é um membro da família erb-B de receptores de fatores de crescimento, hiperexpresso em

diversos tumores sólidos, incluindo CCR, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pâncreas. A ativação da via de sinalização do EGFR resulta em ativação distal de vários eventos celulares essenciais, que estão envolvidos no crescimento e na proliferação celulares, na invasão e nas metástases, bem como na angiogênese. Além disso, essa via inibe a atividade citotóxica de vários fármacos antineoplásicos e da radioterapia, presumivelmente pela supressão dos mecanismos apoptóticos importantes, com consequente desenvolvimento de resistência celular a fármacos.

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o domínio extracelular do EGFR; atualmente, está aprovado para uso em associação com a irinotecana para casos refratários de câncer de colo metastático, ou como monoterapia para pacientes considerados refratários à irinotecana. Como o cetuximabe é do isotipo G_1, sua atividade antitumoral também pode ser mediada, em parte, por mecanismos imunologicamente mediados. Há evidências crescentes de que o cetuximabe possa ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de irinotecana e oxaliplatina no tratamento de primeira linha do CCR metastático. Convém assinalar que a eficácia do cetuximabe está restrita apenas aos pacientes cujos tumores expressam *KRAS* do tipo silvestre. Os esquemas que associam o cetuximabe à quimioterapia citotóxica podem ter benefício particular na terapia neoadjuvante em pacientes com doença limitada ao fígado. Embora esse anticorpo tenha sido inicialmente aprovado para administração semanal, estudos farmacocinéticos demonstraram que um esquema a cada duas semanas fornece o mesmo nível de atividade clínica que a administração uma vez por semana. O cetuximabe também está aprovado para uso em associação à radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Esse fármaco é bem tolerado, e os principais efeitos colaterais consistem em exantema cutâneo acneiforme, reação de hipersensibilidade à infusão e hipomagnesemia.

O panitumumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, dirigido contra o EGFR, que atua pela inibição da via de sinalização do EGFR. Diferentemente do cetuximabe, esse anticorpo é do isotipo G_2, de modo que não se deve esperar que exerça qualquer efeito imunologicamente mediado. Na atualidade, o panitumumabe está aprovado para pacientes com CCR metastático refratário que tenham sido tratados com todos os outros fármacos ativos; à semelhança do cetuximabe, esse anticorpo apenas é efetivo no tratamento de pacientes cujos tumores expressam o *KRAS* do tipo silvestre. Estudos clínicos recentes mostraram que esse anticorpo pode ser associado a segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de oxaliplatina e irinotecana no tratamento de primeira e de segunda linha do câncer colorretal metastático. O exantema acneiforme e a hipomagnesemia constituem os dois efeitos colaterais principais associados a seu uso. Por ser um anticorpo totalmente humano, raramente observam-se reações à infusão do panitumumabe.

Gefitinibe e erlotinibe

O gefitinibe e o erlotinibe são pequenas moléculas inibidoras do domínio da tirosinocinase associado ao EGFR. Ambos são utilizados no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas refratário a pelo menos um esquema de quimioterapia anterior. Os pacientes que não são fumantes e os que apresentam um subtipo histológico broncoalveolar parecem ser mais responsivos a esses fármacos. Além disso, o erlotinibe foi aprovado para uso em associação com a gencitabina para o tratamento do câncer de pâncreas avançado. Os agentes são metabolizados no fígado pelo sistema enzimático CYP3A4, e a eliminação é principalmente hepática, com excreção nas fezes. É preciso ter cautela quando esses fármacos são administrados com fármacos que também são metabolizados pelo sistema hepático CYP3A4, como a fenitoína e a varfarina, e deve-se evitar o consumo de produtos contendo pomelo (toranja, *grapefruit*). Os efeitos colaterais mais comuns observados com essas pequenas moléculas consistem em exantema acneiforme, diarreia, anorexia e fadiga (Tabela 54-5).

Bevacizumabe, sorafenibe, sunitinibe e pazopanibe

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) é um dos fatores de crescimento angiogênico mais importantes. O crescimento de tumores tanto primários quanto metastáticos exige uma vasculatura intacta. Por conseguinte, a via de sinalização do VEGF representa um alvo atraente para a quimioterapia. Foram desenvolvidas várias abordagens para inibir a sinalização do VEGF, como a inibição das interações do VEGF com seu receptor pelo uso de anticorpos ou receptores quiméricos solúveis dirigidos para o ligante do VEGF, ou a inibição direta da atividade de tirosinocinase associada ao receptor de VEGF por pequenas moléculas inibidoras.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante cujos alvos incluem todas as formas de VEGF-A. Esse anticorpo liga-se ao VEGF-A e impede sua interação com os receptores alvo do VEGF. O bevacizumabe pode ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de 5-FU, irinotecana e oxaliplatina no tratamento do CCR metastático. O bevacizumabe foi aprovado pela FDA como tratamento de primeira linha para o tratamento do câncer colorretal metastático, em associação a qualquer esquema contendo fluoropirimidina por via intravenosa. Na atualidade, está também aprovado em associação à quimioterapia para o câncer de pulmão de células não pequenas metastático e o câncer de mama. Uma vantagem potencial desse anticorpo reside no fato de que ele não parece exacerbar os efeitos tóxicos comumente observados com a quimioterapia citotóxica. As principais preocupações quanto à segurança do bevacizumabe incluem hipertensão, incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais (ataque isquêmico transitório, acidente vascular encefálico, angina e infarto do miocárdio), complicações de cicatrização de feridas, perfurações gastrintestinais e proteinúria.

O sorafenibe é uma pequena molécula que inibe múltiplas tirosinocinases de receptores (RTKs, de *receptor tyrosine kinases*), particularmente VEGF-R2 e VEGF-R3, fator de crescimento derivado de plaquetas β (PDGFR-β) e raf cinase. Foi inicialmente aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado, estando também aprovado para o câncer hepatocelular avançado.

O sunitinibe assemelha-se ao sorafenibe, visto que inibe múltiplas RTKs, embora os tipos específicos sejam ligeiramente diferentes, incluindo PDGFR-α e PDGFR-β, VEGF-R1 e VEGF-R2, VEGF-R3 e c-kit. O sunitinibe está aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado e dos tumores de estroma gastrintestinais (TEGIs) após evolução da doença ou em caso de intolerância ao imatinibe.

O pazopanibe é uma pequena molécula que inibe múltiplas RTKs, particularmente VEGF-R2 e VEGF-R3, PDGFR-β e raf cinase. Esse agente oral está aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado.

O sorafenibe, o sunitinibe e o pazopanibe são metabolizados no fígado pelo sistema CYP3A4, e a eliminação é principalmente hepática, com excreção do fármaco nas fezes. Cada um desses fármacos apresenta interações potenciais com os fármacos que também são metabolizados pelo sistema CYP3A4, particularmente a varfarina. Além disso, os pacientes devem evitar produtos contendo pomelo (toranja, *grapefruit*), bem como o uso da erva-de-são-joão, visto que podem alterar a atividade clínica desses agentes. Os efeitos colaterais mais comuns observados com esses fármacos consistem em hipertensão, complicações hemorrágicas e fadiga. Quanto ao sorafenibe, observa-se a ocorrência de exantema cutâneo e síndrome da mão e pé em até 30 a 50% dos pacientes. No que concerne ao sunitinibe, observa-se também um risco aumentado de disfunção cardíaca, o que, em alguns casos, pode levar à insuficiência cardíaca congestiva.

ASPARAGINASE

A asparaginase (L-asparagina amido-hidrolase) é uma enzima utilizada no tratamento da LLA infantil. O fármaco é isolado e purificado de *Escherichia coli* ou *Erwinia chrysanthemi* para uso clínico. Ele hidrolisa a L-asparagina circulante a ácido aspártico e amônia. Como as células tumorais na LLA carecem de asparagina-sintetase, elas necessitam de uma fonte exógena de L-asparagina. Por conseguinte, a depleção de L-asparagina resulta em inibição efetiva da síntese de proteína. Por outro lado, as células normais são capazes de sintetizar a L-asparagina e, portanto, são menos suscetíveis à ação citotóxica da asparaginase. O principal efeito colateral desse fármaco consiste em reação de hipersensibilidade, que se manifesta na forma de febre, calafrios, náuseas, vômitos, exantema cutâneo e urticária. Os casos graves podem apresentar broncospasmo, insuficiência respiratória e hipotensão. Outros efeitos colaterais incluem risco aumentado de coagulação e sangramento em consequência de alterações em vários fatores da coagulação, pancreatite e toxicidade neurológica, com letargia, confusão, alucinações e, nos casos graves, coma.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O CÂNCER

O conhecimento detalhado da cinética de proliferação das células tumorais, juntamente com a compreensão da farmacologia e do mecanismo de ação dos fármacos quimioterápicos para o câncer, é importante no planejamento de esquemas ótimos para pacientes com câncer. A estratégia empregada no desenvolvimento de esquemas farmacológicos também exige um conhecimento das características peculiares de tumores específicos. Por exemplo, a fração de crescimento é alta? Existe uma elevada taxa de morte celular espontânea? A maioria das células encontra-se na fase G_0? Existe uma fração significativa do tumor constituída por células-tronco hipóxicas? Os equivalentes normais estão sob controle hormonal? Da mesma forma, é importante o conhecimento da farmacologia dos fármacos específicos. Por exemplo, as células tumorais são sensíveis ao fármaco? O fármaco é específico do ciclo celular? O fármaco exige sua ativação em determinado tecido normal, como o fígado (ciclofosfamida), ou é ativado no próprio tecido tumoral (capecitabina)? O conhecimento de anormalidades em vias específicas (p. ex., mutações do EGFR, mutações do *KRAS*) para a sinalização intracelular pode ser importante para a próxima geração de fármacos antineoplásicos.

No caso de alguns tipos tumorais, é importante o conhecimento da expressão dos receptores. Em pacientes com câncer de mama, a análise do tumor quanto à expressão dos receptores de estrogênio ou de progesterona é importante para orientar a terapia com moduladores seletivos dos receptores de estrogênio. Além disso, a análise do câncer de mama para a expressão do receptor do fator de crescimento HER-2/*neu* pode determinar se o anticorpo anti-HER-2/*neu* monoclonal humanizado, o trastuzumabe, irá constituir um tratamento apropriado. No caso do câncer de próstata, é importante proceder à supressão química da secreção de androgênio com agonistas ou antagonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas. A farmacologia básica da terapia hormonal é discutida no Capítulo 40. Nesta seção, descreve-se o uso de fármacos citotóxicos e biológicos específicos para cada um dos principais cânceres.

AS LEUCEMIAS

LEUCEMIA AGUDA

Leucemia infantil

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a principal forma de leucemia na infância e a forma mais comum de câncer em crianças. As crianças com essa doença apresentam um prognóstico particularmente satisfatório. Um subgrupo de pacientes com linfócitos neoplásicos que expressam características antigênicas de superfície dos linfócitos T apresenta prognóstico reservado (ver Capítulo 55). Uma enzima citoplasmática expressa nos timócitos normais, a desoxicitidil-transferase terminal (transferase terminal), também está expressa em muitos casos de LLA. A LLA de células T também expressa altos níveis da enzima adenosina-desaminase (ADA). Esse fato despertou interesse pelo uso do inibidor da ADA, a pentostatina (desoxicoformicina), para o tratamento desses casos de leucemia de células T. Até 1948, a sobrevida mediana de pacientes com LLA era de três meses. Com o advento do metotrexato, houve um aumento acentuado no tempo de sobrevida. Posteriormente, foi constatado que os corticosteroides, a 6-mercaptopurina, a ciclofosfamida, a vincristina, a daunorrubicina e a asparaginase mostram-se ativos contra essa doença. Na atualidade, utiliza-se uma associação de vincristina e prednisona mais outros fármacos para induzir a remissão. Mais de 90% das crianças apresentam remissão completa com essa terapia, com toxicidade mínima. Entretanto, as células leucêmicas circulantes frequentemente migram para locais de santuário no cérebro e nos testículos. O valor da terapia intratecal profilática com metotrexato na prevenção da leucemia do sistema nervoso central (um importante mecanismo de recidiva) foi claramente demonstrado. Por conseguinte, a terapia intratecal com metotrexato deve ser considerada como componente-padrão do esquema de indução para crianças com LLA.

Leucemia do adulto

A leucemia mieloide aguda (LMA) é a leucemia mais comum que acomete adultos. O fármaco isoladamente mais ativo contra a LMA é a citarabina; todavia, esse fármaco é mais bem utilizado em associação com uma antraciclina, o que leva a remissões completas em cerca de 70% dos pacientes. Embora se disponha de várias antraciclinas que podem ser efetivamente associadas com a citarabina, prefere-se a idarrubicina.

Com frequência, os pacientes necessitam de cuidados de suporte durante o período de quimioterapia de indução. Esses cuidados consistem em transfusões de plaquetas, para evitar a ocorrência de sangramento, e na administração de filgrastim, o fator de estimulação de colônias de granulócitos, para reduzir os períodos de neutropenia, e de antibióticos para combater as infecções. Os pacientes mais jovens (p. ex., com < 55 anos) que se encontram em remissão completa e possuem um doador HLA compatível são candidatos ao transplante de medula óssea alogênica. O transplante é precedido de quimioterapia em altas doses e irradiação corporal total, seguidas de imunossupressão. Essa abordagem pode curar até 35 a 40% dos pacientes elegíveis. Pacientes com mais de 60 anos respondem de modo menos satisfatório à quimioterapia, principalmente em virtude de sua menor tolerância à terapia agressiva e menor resistência a infecções.

Uma vez obtida a remissão da LMA, a quimioterapia de consolidação é necessária para manter uma remissão durável e induzir a cura.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia mieloide crônica (LMC) surge a partir de uma célula-tronco hematopoiética com anormalidade cromossômica, na qual se verifica uma translocação equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9:22), em 90 a 95% dos casos. Essa translocação resulta na expressão constitutiva da oncoproteína de fusão Bcr-Abl com peso molecular de 210 kDa. Os sintomas clínicos e a evolução estão relacionados com a contagem de leucócitos e a taxa de aumento. É preciso tratar a maioria dos pacientes com contagens de leucócitos acima de 50.000/μL. O tratamento tem por objetivo reduzir o número de granulócitos para níveis normais, elevar a concentração de hemoglobina para a faixa normal e aliviar os sintomas relacionados com a doença. O inibidor da tirosinocinase, o imatinibe, é considerado a terapia-padrão de primeira linha para pacientes previamente não tratados com LMC na fase crônica. Quase todos os pacientes tratados com imatinibe apresentam uma resposta hematológica completa, e até 40 a 50% dos pacientes exibem uma resposta citogenética completa. Conforme descrito anteriormente, esse fármaco costuma ser bem tolerado e está associado a efeitos colaterais relativamente menores. A princípio, o dasatinibe e o nilotinibe foram aprovados para pacientes intolerantes ou resistentes ao imatinibe; cada um desses fármacos exibe atividade clínica, porém ambos também estão indicados, atualmente, como tratamento de primeira linha da LMC na fase crônica. Além desses inibidores da tirosinocinase, outras opções de tratamento incluem a α-interferona, o bussulfano, outros agentes alquilantes orais e a hidroxiureia.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Os pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) no estágio inicial apresentam um prognóstico relativamente satisfatório, porém a terapia não tem modificado a evolução da doença. Entretanto, no contexto de doença de alto risco ou na presença de sintomas relacionados com a doença, indica-se o tratamento.

A clorambucila e a ciclofosfamida constituem os dois fármacos alquilantes mais amplamente utilizados no tratamento dessa doença. A clorambucila frequentemente é associada à prednisona, embora não haja qualquer evidência clara de que essa associação possa produzir uma melhor taxa de resposta ou sobrevida em comparação com a clorambucila como medicação única. Na maioria dos casos, a ciclofosfamida é associada com vincristina e prednisona (COP), podendo também ser administrada com esses fármacos e doxorrubicina (CHOP). A bendamustina é o fármaco alquilante mais recente a ser aprovado para uso nessa doença, como monoterapia ou em associação com prednisona. A fludarabina, um análogo do nucleosídeo de purina, também é efetiva no tratamento da LLC. Esse fármaco pode ser administrado isoladamente, em associação com a ciclofosfamida e com mitoxantrona e dexametasona, ou associado com o anticorpo anti-CD20, o rituximabe.

As terapias com anticorpos monoclonais estão sendo amplamente utilizadas na LLC, sobretudo na recidiva ou na doença refratária. O rituximabe é um anticorpo anti-CD20 que apresenta atividade clínica documentada nesse contexto. Esse anticorpo quimérico parece intensificar os efeitos antitumorais da quimioterapia citotóxica, sendo também efetivo em situações nas quais tenha havido desenvolvimento de resistência à quimioterapia. O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, dirigido contra o antígeno CD52 e aprovado para uso na LLC refratária a fármacos alquilantes ou à terapia com fludarabina. São observadas taxas de resposta de até 30 a 35%, com estabilização da doença em outros 30% dos pacientes.

LINFOMAS HODGKIN E NÃO HODGKIN

LINFOMA HODGKIN

O tratamento do linfoma Hodgkin tem progredido de modo notável no decorrer dos últimos 30 anos. Hoje, esse linfoma é amplamente reconhecido como uma neoplasia de células B em que as células de Reed-Sternberg apresentam um rearranjo dos genes *VH*. Além disso, o genoma do vírus Epstein-Barr tem sido identificado em até 80% das amostras do tumor.

É necessário proceder a uma avaliação completa de estadiamento para que se possa fazer um plano definitivo de tratamento. Para os pacientes com a doença nos estágios I e IIA, houve mudanças significativas na conduta terapêutica. A princípio, esses pacientes eram tratados com radioterapia de campo extenso. Todavia, em virtude dos efeitos tardios bem documentados da radioterapia, que incluem hipotireoidismo, risco aumentado de cânceres secundários e doença das artérias coronárias, a conduta atual recomendada consiste em terapia de modalidade associada, com um breve ciclo de poliquimioterapia e radioterapia de campo. O principal progresso para os pacientes com linfoma Hodgkin avançado nos estágios III e IV provém do desenvolvimento da quimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) na década de 1960. A princípio, esse esquema produziu uma elevada taxa de resposta completa, da ordem de 80 a 90%, com cura em até 60% dos pacientes. Mais recentemente, foi constatado que o esquema contendo antraciclina, denominado ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), é mais efetivo e menos tóxico do que o MOPP, particularmente no que concerne à incidência de infertilidade e neoplasias malignas secundárias. Em geral são administrados quatro ciclos de ABVD. Um esquema alternativo, denominado Stanford, utiliza um ciclo de 12 semanas de poliquimioterapia (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido e prednisona), seguida de radioterapia.

Com todos esses esquemas, espera-se que mais de 80% dos pacientes previamente não tratados com linfoma Hodgkin avançado (estágios III e IV) tenham uma remissão completa, com o desaparecimento de todos os sintomas relacionados com a doença e das evidências objetivas dela. Em geral, cerca de 50 a 60% dos pacientes com linfoma Hodgkin são curados.

LINFOMA NÃO HODGKIN

O linfoma não Hodgkin é uma doença heterogênea, e as características clínicas dos subgrupos dos linfomas não Hodgkin estão relacionadas com as manifestações histopatológicas subjacentes e a extensão do comprometimento da doença. Em geral, os linfomas nodulares (ou foliculares) apresentam prognóstico muito mais satisfatório, com sobrevida mediana de até sete anos, em comparação com os linfomas difusos, cuja sobrevida mediana é de cerca de 1 a 2 anos.

A poliquimioterapia constitui o tratamento-padrão para os pacientes com linfoma não Hodgkin difuso. O esquema contendo antraciclina CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) tem sido considerado o melhor tratamento em termos de terapia inicial. Na atualidade, os estudos clínicos de fase III randomizados mostraram que a associação do esquema CHOP com o anticorpo monoclonal anti-CD20, o rituximabe, resulta em melhores taxas de resposta, SSD e SG em comparação com a quimioterapia isolada com CHOP.

Os linfomas foliculares nodulares são tumores de baixo grau e de crescimento relativamente lento, que tendem a se manifestar em um estágio avançado e que costumam estar confinados aos linfonodos, à medula óssea e ao baço. Essa forma de linfoma não Hodgkin, quando manifestada em um estágio avançado, é considerada incurável, sendo o tratamento geralmente paliativo. Até o momento, não há evidências de que o tratamento imediato com poliquimioterapia possa oferecer qualquer benefício clínico em relação à observação rigorosa e "espera vigilante", com instituição de quimioterapia por ocasião do aparecimento dos sintomas da doença.

MIELOMA MÚLTIPLO

Essa neoplasia maligna de plasmócitos constitui um dos modelos de doença neoplásica nos seres humanos, visto que se origina de uma única célula-tronco tumoral. Além disso, as células tumorais produzem uma proteína marcadora (imunoglobulina do mieloma), que permite a quantificação da carga corporal total de células tumorais. O mieloma múltiplo acomete principalmente a medula óssea e o osso, provocando dor óssea, lesões líticas, fraturas ósseas e anemia, bem como aumento da suscetibilidade à infecção.

A maioria dos pacientes com mieloma múltiplo são sintomáticos por ocasião do estabelecimento inicial do diagnóstico e necessitam de tratamento com quimioterapia citotóxica. O tratamento com a associação do fármaco alquilante melfalano e prednisona (protocolo MP) vem sendo considerado um esquema-padrão por quase 30 anos. Cerca de 40% dos pacientes respondem à associação MP, e a remissão mediana é da ordem de 2 a 2,5 anos. Recentemente, foi constatado que os esquemas de associação que incorporam **lenalidomida** mais dexametasona ou o inibidor de proteossoma, o **bortezomibe**, mais melfalano e prednisona são mais efetivos como terapia de primeira linha.

Em pacientes considerados candidatos à terapia em alta dose com transplante de célula-tronco, deve-se evitar o uso de melfalano e de outros fármacos alquilantes, visto que eles podem afetar o sucesso da coleta de células-tronco.

A talidomida é um fármaco bem estabelecido para o tratamento da doença refratária ou com recidiva, e cerca de 30% dos pacientes respondem a essa terapia. Mais recentemente, a talidomida tem sido utilizada em associação com dexametasona, e foram observadas taxas de resposta da ordem de 65%. Hoje, existem estudos em andamento para comparar diretamente a associação de vincristina, doxorrubicina e dexametasona (protocolo VAD) com a associação de talidomida e dexametasona. Em alguns pacientes, particularmente naqueles com estado de baixo desempenho, a administração de dexametasona em pulsos como fármaco único, em uma base semanal, pode ser efetiva na avaliação dos sintomas. O bortezomibe foi primeiro aprovado para uso no mieloma múltiplo refratário ou com recidiva. Hoje, é amplamente usado no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo. Acredita-se que esse fármaco exerça seus principais efeitos citotóxicos pela inibição do proteossoma 26 S, que resulta em infrarregulação da via de sinalização do fator nuclear capa B (NF-κB). Convém assinalar que a inibição do NF-κB restaura a quimiossensibilidade. Com base nesse local de ação, mais esforços estão sendo envidados para o desenvolvimento do bortezomibe em vários esquemas de associação.

CÂNCER DE MAMA

DOENÇA NOS ESTÁGIOS I E II

O tratamento do câncer de mama primário tem evoluído de modo notável em decorrência dos esforços envidados para o estabelecimento precoce do diagnóstico (pelo incentivo do autoexame, bem como da procura de centros de detecção do câncer) e a implantação de abordagens de modalidade combinada, incorporando a quimioterapia sistêmica como adjuvante da cirurgia e da radioterapia. As mulheres com a doença no estágio I (tumores primários pequenos e dissecção negativa dos linfonodos axilares) atualmente são tratadas com cirurgia apenas e apresentam uma probabilidade de cura de 80%.

As mulheres com doença com linfonodos positivos apresentam alto risco de recidiva tanto local quanto sistêmica. Por conseguinte, o estado dos linfonodos indica diretamente o risco de micrometástases distantes ocultas. Nessa situação, foi constatado que o uso pós-operatório de quimioterapia adjuvante sistêmica com seis ciclos de ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (protocolo CMF) ou de fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC) reduz significativamente a taxa de recidiva e prolonga a sobrevida. Os esquemas alternativos com benefício clínico equivalente incluem quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida, bem como seis ciclos de fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC). Cada um desses esquemas quimioterápicos tem sido benéfico para mulheres com câncer de mama no estágio II, com um ou mais linfonodos acometidos. As mulheres com quatro ou mais linfonodos comprometidos têm tido benefício limitado até o momento com a quimioterapia adjuvante. Uma análise a longo prazo demonstrou claramente uma melhora nas taxas de sobrevida em mulheres na pré-menopausa com linfonodos positivos tratadas de modo agressivo com poliquimioterapia utilizando múltiplos fármacos. Os resultados de três estudos clínicos randomizados claramente demonstram que a adição de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor HER-2/*neu*, à quimioterapia adjuvante contendo antraciclina e taxano

beneficia as mulheres com câncer de mama que hiperexpressam HER-2, em termos de SSD e SG.

O câncer de mama foi a primeira neoplasia que demonstrou ser responsiva à manipulação hormonal. O tamoxifeno é benéfico em mulheres na pós-menopausa quando administrado isoladamente ou em associação com quimioterapia citotóxica. A recomendação atual consiste em administrar tamoxifeno durante cinco anos de terapia contínua após ressecção cirúrgica. Uma duração mais prolongada da terapia com tamoxifeno não parece aumentar o benefício clínico. As mulheres na pós-menopausa que completarem o período de cinco anos de terapia com tamoxifeno devem receber um inibidor da aromatase, como o anastrozol, durante pelo menos 2,5 anos, embora não se conheça a duração ideal. Em mulheres que completarem 2 a 3 anos de terapia com tamoxifeno, recomenda-se atualmente o tratamento com um inibidor da aromatase, por um período total de cinco anos de terapia hormonal (ver Capítulo 40).

Os resultados de vários estudos clínicos randomizados de câncer de mama estabeleceram que a quimioterapia adjuvante para mulheres na pré-menopausa e a administração de tamoxifeno adjuvante a mulheres na pós-menopausa são benéficas para os casos de câncer de mama no estágio I (com linfonodos negativos). Embora esse grupo de pacientes tenha o menor risco normal de recidiva após cirurgia como único tratamento (cerca de 35 a 50% no decorrer de 15 anos), esse risco pode ser ainda mais reduzido com terapia adjuvante.

DOENÇA NOS ESTÁGIOS III E IV

A abordagem a mulheres com câncer de mama avançado continua sendo um grande desafio, visto que as opções atuais de tratamento são apenas paliativas. A poliquimioterapia, a terapia endócrina ou uma associação de ambas resultam em taxas globais de resposta de 40 a 50%, com taxa de resposta completa de apenas 10 a 20%. Os cânceres de mama que expressam receptores de estrogênio (REs) ou receptores de progesterona (RPs) conservam as sensibilidades hormonais intrínsecas da mama normal — incluindo a resposta de estimulação do crescimento aos hormônios ovarianos, suprarrenais e hipofisários. As pacientes que apresentam melhora com procedimentos de ablação hormonal também respondem à adição de tamoxifeno. Na atualidade, os inibidores da aromatase, anastrozol e letrozol, estão aprovados como terapia de primeira linha para mulheres com câncer de mama avançado cujos tumores apresentam receptores de hormônios. Além disso, esses agentes e o exemestano foram aprovados como terapia de segunda linha após tratamento com tamoxifeno.

As pacientes com comprometimento significativo do pulmão, do fígado ou do cérebro e aquelas com doença rapidamente progressiva raramente se beneficiam de manobras hormonais; nesses casos, indica-se a quimioterapia sistêmica inicial. Para os 25 a 30% dos casos de pacientes com câncer de mama cujos tumores expressam o receptor de superfície celular HER-2/*neu*, dispõe-se do anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2/*neu*, o trastuzumabe, para uso terapêutico como monoterapia ou em associação com quimioterapia citotóxica.

Cerca de 50 a 60% das pacientes com doença metastática respondem à quimioterapia inicial. Uma ampla variedade de fármacos antineoplásicos tem atividade nessa doença, incluindo antraciclinas (doxorrubicina, mitoxantrona e epirrubicina), taxanos (docetaxel, paclitaxel e paclitaxel ligado à albumina) com o inibidor de microtúbulos ixabepilona, navelbina, capecitabina, gencitabina, ciclofosfamida, metotrexato e cisplatina. As antraciclinas e os taxanos constituem duas das classes dos fármacos citotóxicos mais ativos. Foi constatado que a poliquimioterapia induz remissões maiores e de maior duração em até 50 a 80% das pacientes, e, hoje, os esquemas que contêm antraciclina são considerados o padrão de tratamento na terapia de primeira linha. Com a maioria dos esquemas de associação, as remissões parciais têm uma duração mediana de cerca de 10 meses, enquanto as remissões completas apresentam uma duração de cerca de 15 meses. Infelizmente, apenas 10 a 20% das pacientes obtêm remissões completas com qualquer um desses esquemas, e, conforme já assinalado, as remissões completas não costumam ser prolongadas.

CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata foi o segundo tipo de câncer a se mostrar responsivo à manipulação hormonal. O tratamento de escolha para a doença em estágio avançado consiste em eliminar a produção de testosterona pelos testículos por meio de castração cirúrgica ou química. A orquiectomia bilateral ou a estrogenioterapia na forma de dietilestilbestrol eram usadas como terapia de primeira linha. Na atualidade, a abordagem preferida consiste no uso de agonistas do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH, de *luteinizing hormone-releasing hormone*), incluindo os agonistas leuprolida e goserrelina, isoladamente ou em associação com um antiandrogênio (p. ex., flutamida, bicalutamida ou nilutamida). Não parece haver qualquer vantagem de sobrevida com bloqueio androgênico total pelo uso de uma associação de agonista do LHRH e agente antiandrogênico, em comparação com a monoterapia. O tratamento hormonal diminui os sintomas — particularmente a dor óssea — em 70 a 80% dos pacientes e pode produzir uma redução significativa dos níveis de antígeno prostático específico (PSA, de *prostate-specific antigen*), amplamente aceito como marcador substituto da resposta ao tratamento no câncer de próstata. Embora a manipulação hormonal inicial seja capaz de controlar os sintomas por um período de até dois anos, os pacientes costumam apresentar doença progressiva. As terapias hormonais de segunda linha consistem em aminoglutetimida mais hidrocortisona, o agente antifúngico cetoconazol mais hidrocortisona ou hidrocortisona como medicação única.

Infelizmente, quase todos os pacientes com câncer de próstata avançado tornam-se finalmente refratários à terapia hormonal. Um esquema de mitoxantrona e prednisona foi aprovado para os casos de câncer de próstata refratário a hormônios, visto que proporciona paliação efetiva nos pacientes que apresentam dor óssea significativa. A estramustina é um fármaco antimicrotubular que produz uma taxa de resposta de quase 20% como fármaco isolado. Entretanto, quando utilizada em associação com etopósido ou com um taxano, como o docetaxel ou o paclitaxel, as taxas de resposta aumentam em mais de duas vezes, alcançando 40 a 50%. Recentemente, foi constatado que a associação de docetaxel e prednisona confere uma vantagem em termos de sobrevida, quando comparada ao esquema de mitoxantrona-prednisona; hoje, essa associação é o padrão de tratamento para o câncer de próstata refratário aos hormônios.

CÂNCERES GASTRINTESTINAIS

O câncer colorretal (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia maligna gastrintestinal. Nos Estados Unidos, quase 145.000 novos casos são diagnosticados anualmente, e, no mundo inteiro, há quase um milhão de casos diagnosticados a cada ano. Por ocasião

de sua manifestação inicial, apenas cerca de 40 a 45% dos casos são potencialmente curáveis com a cirurgia. Os pacientes com doença nos estágios II e III de alto risco são candidatos à quimioterapia adjuvante com um esquema à base de oxaliplatina, em associação com 5-FU mais leucovorina (FOLFOX ou FLOX) ou com capecitabina oral (XELOX), sendo geralmente tratados por um período de seis meses após a ressecção cirúrgica. O tratamento com esses esquemas de associação diminui a taxa de recidiva após a cirurgia em 35% e claramente melhora a sobrevida normal do paciente, em comparação com a cirurgia apenas.

No decorrer desses últimos 10 anos, tem havido avanços significativos no tratamento do CCR metastático. Dispõe-se de quatro agentes citotóxicos ativos — a 5-FU, a fluoropirimidina oral capecitabina, a oxaliplatina e a irinotecana —, bem como de três agentes biológicos ativos — o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe e os anticorpos anti-EGFR cetuximabe e panitumumabe. Em geral, uma fluoropirimidina com 5-FU por via intravenosa ou a capecitabina oral constitui a base dos esquemas de quimioterapia citotóxica. Estudos clínicos recentes mostraram que os esquemas FOLFOX/FOLFIRI em associação com o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe ou com o anticorpo anti-EGFR cetuximabe resultam em uma melhora significativa da eficácia clínica, sem o agravamento dos efeitos tóxicos normalmente observados com a quimioterapia. Para que o paciente obtenha o benefício máximo, ele deve ser tratado com cada um desses fármacos ativos em uma abordagem de tratamento contínuo. Com essa estratégia, a sobrevida mediana situa-se, atualmente, na faixa de 24 a 48 meses e, em alguns casos, aproxima-se de três anos. Um dos principais desafios atuais para os médicos consiste em identificar quais pacientes poderiam se beneficiar desses vários agentes citotóxicos e biológicos, bem como aqueles que poderiam ter maior toxicidade.

A incidência de câncer gástrico, câncer esofágico e câncer de pâncreas é muito menor que a do CCR; todavia, essas neoplasias malignas tendem a ser mais agressivas e resultam em maiores sintomas relacionados com o tumor. Na maioria dos casos, não podem ser ressecadas por completo na cirurgia, visto que a maior parte dos pacientes apresenta doença localmente avançada ou metastática por ocasião do diagnóstico inicial. A quimioterapia à base de 5-FU, que utiliza a 5-FU intravenosa ou a capecitabina oral, é considerada o principal suporte para esquemas específicos para os cânceres gastresofágicos. Além disso, os esquemas à base de cisplatina em associação com irinotecana ou com um dos taxanos (paclitaxel ou docetaxel) também exibem atividade clínica. Na atualidade, estão sendo relatadas taxas de resposta na faixa de 40 a 50%. Estudos recentes mostraram que a adição do fármaco biológico trastuzumabe a esquemas de quimioterapia contendo cisplatina proporciona um benefício significativo para pacientes com câncer gástrico cujos tumores hiperexpressam o receptor HER-2/*neu*. Além disso, as abordagens neoadjuvantes com poliquimioterapia e radioterapia antes da cirurgia parecem ser promissoras em pacientes selecionados.

Embora a gencitabina tenha sido aprovada para uso como único fármaco no câncer de pâncreas metastático, a taxa de resposta global é inferior a 10%, e as respostas completas são muito raras. Esforços intensos continuam sendo envidados para incorporar a gencitabina a vários esquemas de associação e identificar novos fármacos dirigidos para as vias de transdução de sinais, que se acredita serem críticas para o crescimento do câncer de pâncreas. Um desses fármacos é a pequena molécula do inibidor erlotinibe, cujo alvo é a tirosinocinase associada ao EGFR. Esse fármaco está atualmente aprovado para uso em associação com a gencitabina no câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático, embora a melhora no benefício clínico seja relativamente pequena. Há também evidências que sustentam o uso da quimioterapia adjuvante com gencitabina como único fármaco ou 5-FU/leucovorina em pacientes com câncer de pâncreas no estágio inicial submetidos a ressecção cirúrgica bem-sucedida.

CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é dividido em dois subtipos histopatológicos principais: de células não pequenas e de células pequenas. O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) responde por cerca de 75 a 80% de todos os casos de câncer de pulmão, e nesse grupo estão incluídos o adenocarcinoma, o câncer de células escamosas e o câncer de grandes células, enquanto o câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) é responsável pelos 20 a 25% restantes. Quando se estabelece o diagnóstico de CPCNP em um estágio avançado com doença metastática, o prognóstico é extremamente sombrio, com sobrevida mediana de cerca de oito meses. É evidente que a prevenção (principalmente ao evitar o tabagismo) e a detecção precoce continuam sendo a maneira mais importante de controle. Quando diagnosticado em um estágio inicial, a ressecção cirúrgica leva à cura do paciente. Além disso, estudos recentes mostraram que a quimioterapia adjuvante à base de platina proporciona um benefício em termos de sobrevida para os pacientes com a doença nos estágios patológicos IB, II e IIIA. Entretanto, na maioria dos casos, já ocorreram metástases distantes por ocasião do diagnóstico. Em certas ocasiões, a radioterapia pode ser utilizada para a paliação da dor, da obstrução das vias respiratórias ou do sangramento, e para o tratamento dos pacientes cujo estado de desempenho não permita um tratamento mais agressivo.

Em pacientes com doença avançada, em geral recomenda-se a quimioterapia sistêmica. Os esquemas de associação que incluem um agente de platina ("dublets de platina") parecem ser superiores aos esquemas com dublets sem platina, e tanto a cisplatina quanto a carboplatina constituem agentes de platina apropriados para esses esquemas. Quanto ao segundo fármaco, o paclitaxel e a vinorelbina parecem ter atividade independente da histologia, enquanto o antifolato pemetrexede deve ser usado para o câncer de células não escamosas e a gencitabina, para o câncer de células escamosas. Para os pacientes com bom estado de desempenho e para aqueles com histologia não escamosa, a associação do anticorpo anti-VEGF bevacizumabe com carboplatina e paclitaxel constitui a opção de tratamento padrão. Em pacientes que não são considerados candidatos apropriados à terapia com bevacizumabe e naqueles com histologia de células escamosas, uma estratégia de tratamento razoável consiste em um esquema de quimioterapia à base de platina, em associação ao anticorpo anti-EGFR cetuximabe. Na atualidade, a quimioterapia de manutenção com pemetrexede é usada em pacientes com CPCNP não escamoso cuja doença não tenha progredido depois de quatro ciclos de quimioterapia de primeira linha à base de platina. Por fim, a terapia de primeira linha com um inibidor da EGFR tirosinocinase, como erlotinibe ou gefetinibe, melhora significativamente os resultados em pacientes com CPCNP que apresentam mutações do EGFR sensibilizadoras.

O CPCP é a forma mais agressiva de câncer de pulmão e mostra-se extremamente sensível, pelo menos nos estágios iniciais, a esquemas de associação à base de platina, incluindo cisplatina e etopósido ou cisplatina e irinotecana. Quando diagnosticada em um estágio inicial, essa doença é potencialmente curável com uma abordagem de modalidade combinada de quimioterapia e radioterapia. Infelizmente, quase todos os

pacientes com doença extensa acabam desenvolvendo resistência aos fármacos. O inibidor da topoisomerase I, a topotecana, é utilizado como monoterapia de segunda linha em pacientes que não tenham respondido a um esquema à base de platina.

CÂNCER DE OVÁRIO

Na maioria das pacientes, o câncer de ovário permanece oculto e torna-se sintomático somente após sofrer metástases para a cavidade peritoneal. Nesse estágio, costuma manifestar-se na forma de ascite maligna. É importante efetuar um estadiamento apurado desse câncer com laparoscopia, ultrassonografia e tomografia computadorizada. As pacientes com a doença no estágio I parecem beneficiar-se com radioterapia de todo o abdome e podem obter benefício adicional com a poliquimioterapia utilizando cisplatina e ciclofosfamida.

A poliquimioterapia é a abordagem-padrão para a doença nos estágios III e IV. Estudos clínicos randomizados mostraram que a associação com paclitaxel e cisplatina proporciona um benefício em termos de sobrevida, em comparação com a combinação-padrão anterior de cisplatina e ciclofosfamida. Mais recentemente, a combinação de carboplatina e paclitaxel tornou-se o tratamento de escolha. Em pacientes com doença recorrente, o inibidor da topoisomerase I topotecana, o fármaco alquilante altretamina e a doxorrubicina lipossômica são utilizados como monoterapia.

CÂNCER DE TESTÍCULO

A introdução da poliquimioterapia à base de platina produziu uma mudança impressionante no tratamento de pacientes com câncer testicular avançado. Na atualidade, recomenda-se a quimioterapia para os pacientes com seminomas nos estágios IIC e III e doença não seminomatosa. Mais de 90% dos pacientes respondem à quimioterapia, e, dependendo da extensão e da gravidade da doença, são obtidas remissões completas em até 70 a 80% dos casos. Mais de 50% dos pacientes que obtêm remissão completa são curados com quimioterapia. Nos pacientes com características de risco satisfatórias, o uso de três ciclos de cisplatina, etopósido e bleomicina (protocolo PEB) ou de quatro ciclos de cisplatina e etopósido fornece resultados praticamente idênticos. Em pacientes com doença de alto risco, pode-se utilizar a associação de cisplatina, etopósido e ifosfamida, bem como etopósido e bleomicina com cisplatina em altas doses.

MELANOMA MALIGNO

O melanoma maligno é curável quando se manifesta localmente, e a ressecção cirúrgica constitui a principal abordagem de tratamento. Entretanto, uma vez diagnosticada a ocorrência de metástases, o mieloma maligno é um dos cânceres de tratamento mais difícil, visto que se trata de um tumor relativamente resistente aos fármacos. Embora a dacarbazina, a temozolomida e a cisplatina sejam os agentes citotóxicos mais ativos para essa doença, as taxas de resposta global para esses fármacos permanecem baixas. Os agentes biológicos, incluindo a α-interferona e a interleucina-2 (IL-2), exibem maior atividade do que os agentes citotóxicos tradicionais, e o tratamento com IL-2 em altas doses tem produzido curas, ainda que em um subgrupo relativamente pequeno de pacientes. Esforços significativos foram envidados para o uso da terapia biológica com poliquimioterapia em uma abordagem designada esquema de bioquimioterapia. Embora as taxas de resposta global, bem como as taxas de resposta completa, pareçam ser muito mais altas com os esquemas de bioquimioterapia em comparação com a quimioterapia isoladamente, a toxicidade do tratamento também parece estar aumentada. Dessa maneira, essa abordagem continua em fase de investigação.

Foi identificada a mutação BRAFV600E na maioria dos melanomas. Essa mutação resulta em ativação constitutiva da BRAF cinase, levando à ativação das vias de sinalização distais envolvidas no crescimento e na proliferação celulares. Em agosto de 2011, a FDA aprovou uma nova pequena molécula altamente seletiva, administrada por via oral, o inibidor de BRAFV600E (**vemurafenibe**) com atividade altamente promissora contra o melanoma metastático. Estudos adicionais estão em andamento para confirmar sua atividade como monoterapia, bem como em associação a outros fármacos citotóxicos e biológicos.

CÂNCER DE CÉREBRO

A quimioterapia tem apenas eficácia limitada no tratamento dos gliomas malignos. Em geral, as nitrosureias, em virtude de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, são os fármacos mais ativos para essa doença. A carmustina (BCNU) pode ser usada como fármaco isolado, ou a lomustina (CCNU) pode ser administrada em associação com a procarbazina e a vincristina (esquema PCV). Além disso, o agente alquilante mais recente, a temozolomida, exibe atividade quando associado à radioterapia e usado em pacientes com diagnóstico recente de glioblastoma multiforme (GBM), bem como naqueles com doença recorrente. Foi constatado que o subtipo histopatológico, o oligodendroglioma, é particularmente quimiossensível, e o esquema PCV constitui o tratamento de escolha para essa doença. Há evidências crescentes de que o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe isoladamente ou em associação com quimioterapia tem atividade promissora no GBM do adulto, e, recentemente, esse fármaco foi aprovado como monoterapia para o GBM na presença de doença progressiva após quimioterapia de primeira linha. Convém assinalar que pequenas moléculas inibidoras de VEGFR-TKs também estão em fase de desenvolvimento clínico ativo, visto que apresentam atividade interessante nos tumores cerebrais do adulto.

NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS E QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

O desenvolvimento de neoplasias secundárias constitui uma complicação tardia dos fármacos alquilantes e da epipodofilotoxina, o etopósido. A neoplasia secundária mais frequente consiste em leucemia mieloide aguda (LMA). Em geral, ocorre desenvolvimento de LMA em até 15% dos pacientes com linfoma Hodgkin submetidos à radioterapia mais quimioterapia MOPP, bem como em pacientes com mieloma múltiplo, carcinoma de ovário, ou carcinoma de mama tratados com melfalano. Observa-se um risco aumentado de LMA apenas 2 a 4 anos após o início da quimioterapia, se tornando máximo em 5 e 9 anos. Com a melhora da eficácia clínica de vários esquemas de poliquimioterapia resultando em sobrevida prolongada e, em alguns casos, em uma verdadeira cura do câncer, o problema de como os segundos cânceres podem afetar a sobrevida a longo prazo assume maior importância. Já existem evidências de que certos fármacos alquilantes (ciclofosfamida) podem ser menos carcinogênicos do que outros (p. ex., melfalano). Além da LMA, foram descritas outras neoplasias malignas secundárias, incluindo linfoma não Hodgkin e câncer de bexiga, sendo este último em geral mais associado à terapia com ciclofosfamida.

RESUMO Fármacos antineoplásicos

Ver Tabelas 54-2 a 54-5.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



O leitor deve consultar a literatura dos fabricantes para informações mais recentes sobre as preparações disponíveis.

REFERÊNCIAS

Artigos e revisões

DeVita VT, Chu E: The history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008; 68:8643.

Redmond KM et al.: Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. Front Biosci 2008;13:5138.

Livros e monografias

Abeloff MD et al.: *Clinical Oncology,* 4th ed. Elsevier, 2008.

Chabner BA, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Chu E, DeVita VT Jr: *Cancer Chemotherapy Drug Manual 2011,* 11th ed. Jones & Bartlett, 2010.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Harris JR et al.: *Diseases of the Breast*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Hoppe R et al.: *Textbook of Radiation Oncology*, 3rd ed. Elsevier, 2010.

Hoskins WJ, Perez CA, Young RC: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Kantoff PW et al.: *Prostate Cancer: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Kelsen DP et al.: *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Kufe D et al.: *Cancer Medicine*, 7th ed. BC Decker, 2006.

Mendelsohn J et al.: *The Molecular Basis of Cancer*. WB Saunders, 2008.

Pass HI et al.: *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC),* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Pizzo PA, Poplack AG: *Principles and Practice of Pediatric Oncology,* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Weinberg RA: *Biology of Cancer*. Taylor & Francis, 2006.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com CCR de estágio III de alto risco é da ordem de 25 a 30%. Como o paciente não apresentou sintomas depois da cirurgia e não tem qualquer doença comórbida, ele seria um candidato apropriado à quimioterapia adjuvante agressiva. A recomendação habitual consiste na administração, durante seis meses, de quimioterapia à base de oxaliplatina, com infusão de 5-FU ou capecitabina oral como a fluoropirimidina básica em associação com oxaliplatina. A quimioterapia adjuvante costuma ser iniciada dentro de 4 a 6 semanas após a cirurgia visando propiciar um tempo suficiente para a cicatrização da ferida cirúrgica.

Os pacientes com deficiência parcial ou completa da enzima di-hidropirimidina-desidrogenase (DPD) apresentam uma incidência aumentada de toxicidade grave às fluoropirimidinas, como mielossupressão, toxicidade gastrintestinal e neurotoxicidade. Embora a ocorrência de mutações na DPD possa ser identificada em células mononucleares do sangue periférico, quase 50% dos pacientes que apresentam toxicidade grave da 5-FU não têm uma mutação definida no gene DPD. Além disso, essas mutações podem não levar a uma expressão reduzida da proteína DPD nem a uma alteração da atividade enzimática. Por esse motivo, o teste genético não é recomendado nesse momento como parte da prática clínica de rotina.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

55

Imunofarmacologia

Douglas F. Lake, Ph.D., Adrienne D. Briggs, M.D., e Emmanuel T. Akporiaye, Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 30 anos de idade tem uma filha de seis anos. Sua filha e seu marido são Rh-positivos e ela é Rh_o(D)-negativa e D^u-negativa. Ela está agora em seu nono mês de gestação e encontra-se na sala de trabalho de parto apresentando contrações frequentes. Seu teste de anticorpo Rh obtido no início da gravidez foi negativo. Qual imunoterapia é adequada para essa paciente? Quando e como ela deve ser administrada?

Os fármacos que suprimem o sistema imune desempenham um papel importante na prevenção da rejeição de órgãos e tecidos, bem como no tratamento de determinadas doenças que se originam da desregulação da resposta imune. Embora os detalhes exatos dos mecanismos de ação de vários desses fármacos ainda sejam obscuros, o conhecimento dos elementos do sistema imune é útil na compreensão de seus efeitos. Os fármacos que aumentam a resposta imune ou alteram seletivamente o equilíbrio de vários componentes do sistema imune também estão se tornando importantes no controle de determinadas patologias como o câncer, a Aids e as doenças autoimunes ou inflamatórias. Um número crescente de outras patologias (infecções, doenças cardiovasculares, transplante de órgãos) também pode se constituir em candidatos para a manipulação imune.

■ ELEMENTOS DO SISTEMA IMUNE

RESPOSTAS IMUNES NORMAIS

O sistema imune evoluiu para proteger o hospedeiro contra os patógenos invasores e para eliminar a doença. Em seu funcionamento máximo, o sistema imune é extremamente responsivo aos patógenos invasores, enquanto mantém a capacidade de reconhecer os próprios tecidos e os antígenos aos quais é tolerante. A proteção contra a infecção e a doença é provida por meio de esforços de colaboração dos sistemas imunes inato e adaptativo.

O sistema imune inato

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra os patógenos invasores (p. ex., bactérias, vírus, fungos, parasitas) e consiste em componentes mecânicos, bioquímicos e celulares. Os componentes mecânicos incluem a pele/epiderme e o muco; os componentes bioquímicos compreendem os peptídeos e as proteínas antimicrobianas (p. ex., defensinas), o complemento, as enzimas (p. ex., lisozima, hidrolases ácidas), a interferona, o pH ácido e os radicais livres (p. ex., peróxido de hidrogênio, ânions superóxido); os componentes celulares englobam os neutrófilos, os monócitos, os macrófagos, as células destruidoras naturais (*natural killer* [NK]) e as células destruidoras naturais T (*natural killer-T* [NKT]). Diferente da imunidade adaptativa, a resposta imune inata existe antes da infecção, não é aumentada pela infecção repetida e geralmente não é antígeno-específica. Uma pele ou mucosa intacta é a primeira barreira para a infecção. Quando essa barreira é rompida, uma resposta imune inata imediata, referida como "inflamação", é provocada, o que leva, por fim, à destruição do patógeno. O processo de destruição do patógeno pode ser efetuado, por exemplo, por meio de componentes bioquímicos como a lisozima (que rompe a parede celular protetora composta por peptideoglicanos) e os produtos de clivagem originários da ativação do complemento. Os componentes do complemento (Figura 55-1) aumentam a fagocitose por macrófagos e neutrófilos ao agir como opsoninas (C3b) e quimioatratores (C3a, C5a), os quais recrutam as células imunes da corrente sanguínea até o sítio da infecção. A ativação do complemento leva, mais adiante, à lise do patógeno por meio da geração de um complexo de ataque da membrana, o qual cria orifícios na membrana e resulta em extravasamento dos componentes celulares.

Durante a resposta inflamatória deflagrada pela infecção, os neutrófilos e os monócitos entram em sítios teciduais a partir da circulação periférica. Este influxo celular é mediado pela ação das **citosinas quimioatratoras** (**quimiosinas**) (p. ex., interleucina-8 [IL-8; CXCL8], proteína quimioatratora de macrófago 1 [MCP-1, de *macrophage chemotactic protein-1*; CCL2] e proteína inflamatória 1α do macrófago [MIP-1α, de

ACRÔNIMOS

ADA	Adenosina-desaminase
ALG	Globulina antilinfócito
APC	Célula apresentadora de antígeno
ATG	Globulina antitimocitária
CD	Agrupamento de diferenciação (de *cluster of differentiation*)
CSF	Fator estimulador de colônia
CTL	Linfócito T citotóxico
DC	Célula dendrítica
DTH	Hipersensibilidade do tipo retardada
FKBP	Proteína de ligação de FK
HAMA	Anticorpo anticamundongo humano
HLA	Antígeno leucocitário humano
IFN	Interferona
IGIV	Imunoglobulina intravenosa
IL	Interleucina
LFA	Antígeno associado à função leucocitária
MAB	Anticorpo monoclonal
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior
Célula NK	Célula destruidora natural (de *natural killer*)
SCID	Doença de imunodeficiência combinada grave
TCR	Receptor da célula T
TGF-β	Fator β de crescimento de transformação
TH1, TH2	Células T auxiliadoras dos tipos 1 e 2
TNF	Fator de necrose tumoral

macrophage inflammatory protein-1α; CCL3]) liberadas a partir de células endoteliais ativadas e de células imunes (em sua maioria macrófagos teciduais) no local da inflamação. A saída das células imunes dos vasos sanguíneos para o sítio inflamatório é mediada por interações adesivas entre os receptores da superfície celular (p. ex., L-selectina, integrinas) nas células imunes e os ligantes (p. ex., sialil-Lewis x, molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1, de *intercellular adhesion molecule-1*]) na superfície da célula endotelial ativada. Os macrófagos teciduais, assim como as células dendríticas, expressam receptores de reconhecimento de padrão (PRRs, de *pattern recognition receptors*) que incluem os receptores semelhantes a Toll (TLRs, de *Toll-like receptors*), os receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeo (NOD, de *nucleotide-binding oligomerization domain*) (NLRs, de *NOD-like receptors*), os receptores de depuração, os receptores de manose e a proteína de ligação de lipopolissacarídeos (LPS), que reconhecem componentes importantes do patógeno conservados pela evolução referidos como padrões de moléculas associados a patógeno (PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*). Os exemplos de PAMPs incluem DNA CpG não metilado derivado do micróbio, flagelina, RNA de filamento duplo, peptideoglicanos e LPS. Os PRRs reconhecem os PAMPs em diversos componentes dos patógenos e estimulam a liberação de citosinas pró-inflamatórias, quimiosinas e interferona. Quando a resposta imune inata é executada com sucesso, o patógeno invasor é ingerido, degradado e eliminado, sendo a doença evitada ou de curta duração.

Além dos monócitos e neutrófilos, as células destruidoras naturais (de ***natural killer*** **[NK])**, **destruidoras naturais T (*natural killer* [NKT])** e **T gama-delta (γδT)** recrutadas para o sítio inflamatório contribuem para a resposta inata ao secretar interferona-gama (IFN-γ) e IL-17, que ativam os macrófagos teciduais e as células dendríticas residentes e recrutam neutrófilos, respectivamente, para eliminar com sucesso os patógenos invasores. As células NK são assim denominadas porque são capazes de reconhecer e destruir as células normais infectadas por vírus, bem como células tumorais, sem estimulação prévia. Essa atividade é regulada por "receptores semelhantes a imunoglobulina da célula destruidora" (KIRs, de *killer cell immunoglobulin-like receptors*) na superfície da célula NK, os quais são específicos para as moléculas de classe I do principal complexo de histocompatibilidade (MHC, de *major histocompatibility complex*). Quando as células NK se ligam às proteínas de classe I do MHC (expressas em todas as células nucleadas), esses receptores liberam sinais inibitórios, impedindo que elas matem as células do hospedeiro normais. As células tumorais ou as células infectadas por vírus que apresentam expressão infrarregulada do MHC de classe I não se acoplam a esses KIRs, resultando na ativação das células NK e na subsequente destruição da célula-alvo. As células NK matam as células-alvo ao liberar grânulos citotóxicos, como perforinas e granzimas, os quais induzem a morte celular programada.

As células NKT expressam receptores de célula T, bem como os receptores comumente encontrados nas células NK. As células NKT reconhecem os antígenos lipídicos microbianos apresentados por uma classe única de moléculas semelhantes a MHC conhecidos como CD1 e foram implicadas na defesa do hospedeiro contra agentes microbianos, doenças autoimunes e tumores.

O sistema imune adaptativo

O sistema imune adaptativo é mobilizado a partir de indícios advindos da resposta inata, quando os processos inatos são incapazes de lidar com uma infecção. Esse sistema possui inúmeras características que contribuem para seu sucesso na eliminação de patógenos, incluindo a capacidade de (1) responder a diversos antígenos, cada qual de uma maneira específica; (2) discriminar entre os antígenos estranhos ("não próprios") (patógenos) e os antígenos próprios do hospedeiro; e (3) responder a um antígeno previamente encontrado, de uma maneira aprendida, ao iniciar uma vigorosa resposta de memória. Essa resposta adaptativa culmina na produção de **anticorpos**, os quais são efetores da **imunidade humoral**, e na ativação de **linfócitos T**, os quais são os efetores da **imunidade celular**.

A indução da imunidade adaptativa específica requer a participação das **células apresentadoras de antígeno (APCs**, de *antigen-presenting cells***)**, as quais incluem as células dendríticas (DCs, de *dendritic cells*), os macrófagos e os linfócitos B. Essas células desempenham papéis centrais na indução de uma resposta imune adaptativa por causa de sua capacidade de fagocitar antígenos particulados (p. ex., patógenos) ou de realizar a endocitose de antígenos proteicos e digeri-los enzimaticamente para gerar peptídeos, os quais são então carregados nas proteínas MHC de classe I ou de classe II e "apresentados" ao receptor da célula T (TCR, de *T-cell receptor*) de superfície celular (Figura 55-2). As células T CD8 reconhecem os complexos de

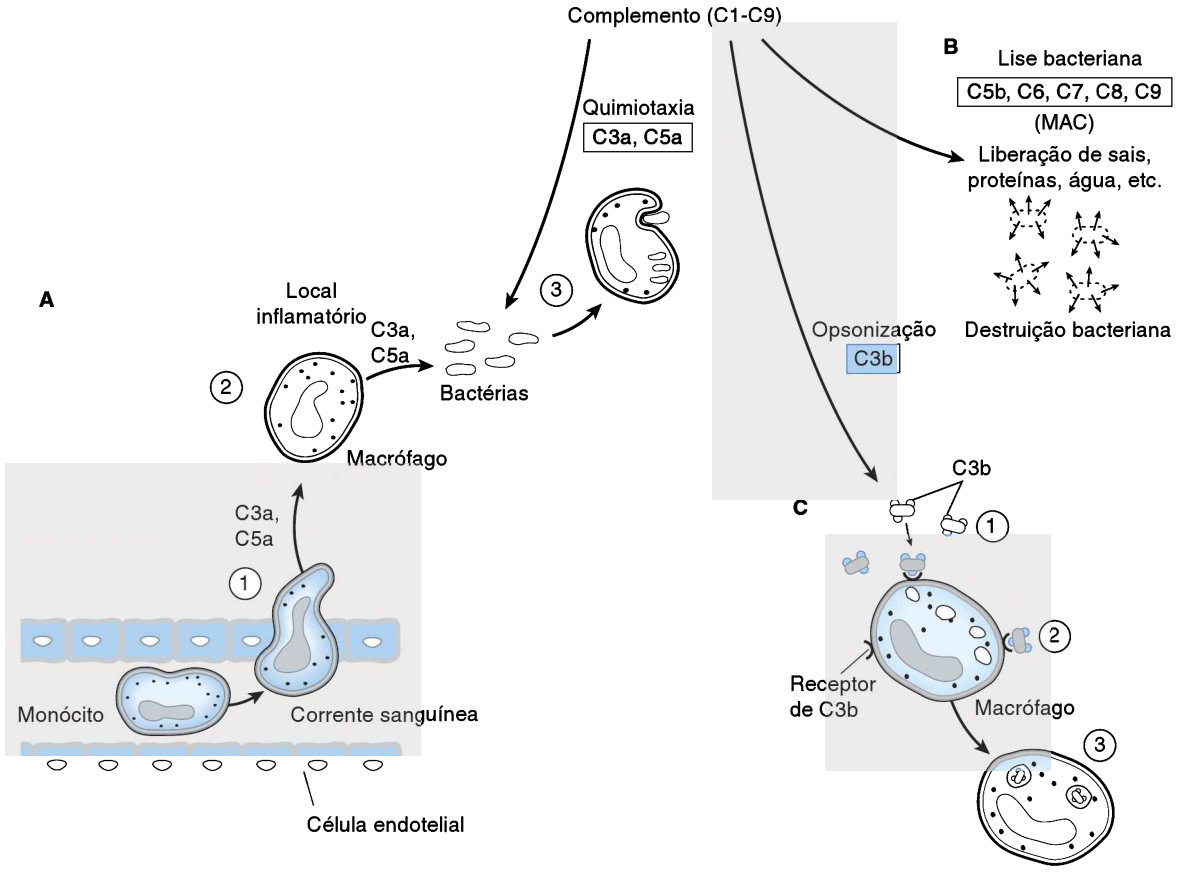


FIGURA 55-1 Papel do complemento na imunidade inata. O complemento é constituído de nove proteínas (C1-C9), as quais são desdobradas em fragmentos durante a ativação. **A**: Os componentes do complemento (C3a, C5a) atraem os fagócitos (1) até os sítios inflamatórios (2), onde eles ingerem e degradam os patógenos (3). **B**: Os componentes do complemento C5b, C6, C7, C8 e C9 se associam para formar um complexo de ataque de membrana (MAC) que lisa as bactérias, provocando sua destruição. **C**: O componente do complemento C3b é uma opsonina que reveste as bactérias (1) e facilita sua ingestão (2) e digestão (3) pelos fagócitos.

peptídeo e MHC de classe I, enquanto as células T CD4 reconhecem os complexos de peptídeo e MHC de classe II. São necessários pelo menos dois sinais para a ativação das células T. O primeiro sinal é liberado após o acoplamento do TCR com as moléculas MHC ligadas ao peptídeo. Na ausência de um segundo sinal, as células T se tornam não responsivas (anérgicas) ou sofrem apoptose. O segundo sinal envolve a ligação de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 [também conhecida como B7-1] e CD86 [também conhecida como B7-2]) sobre as APCs aos seus respectivos ligantes (CD40L para CD40, CD28 para CD80 ou CD86). A ativação das células T é regulada por uma alça de retroalimentação negativa envolvendo outra molécula conhecida como antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4, de *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Após o acoplamento da CD28 com CD80 ou CD86, o CTLA-4 no citoplasma é mobilizado até a superfície da célula, onde, em decorrência de sua maior afinidade de ligação com a CD80 e a CD86, supera ou desloca a CD28, resultando em supressão da ativação e proliferação da célula T. Essa propriedade do CTLA-4 foi explorada como uma estratégia para manter uma resposta imune desejável, como aquela direcionada contra o câncer. Um anticorpo humanizado recombinante que se liga ao CTLA-4 (ipilimumabe) impede sua associação com CD80/CD86. Ao fazer isso, o estado ativado das células T

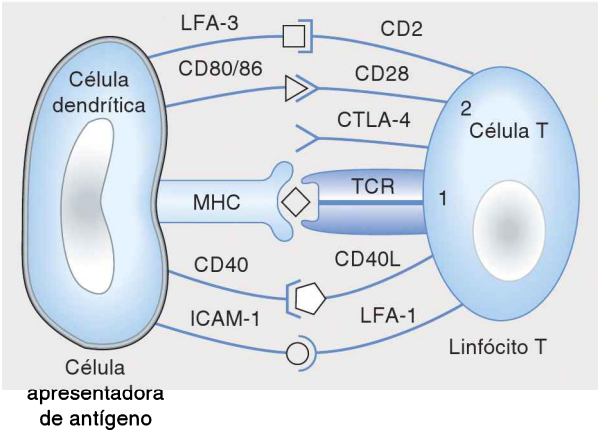


FIGURA 55-2 A ativação da célula T por uma célula apresentadora de antígeno requer o engajamento do receptor da célula T pelo complexo MHC-peptídeo (sinal 1) e a ligação das moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) na célula dendrítica com o CD28 na célula T (sinal 2). Os sinais de ativação são fortalecidos pelas interações CD40/CD40L e ICAM-1/LFA-1. Em uma resposta imune normal, a ativação da célula T é regulada pelo CTLA-4 derivado da célula T, que se liga ao CD80 ou ao CD86 com maior afinidade que CD28 e envia sinais inibitórios para o núcleo da célula T.

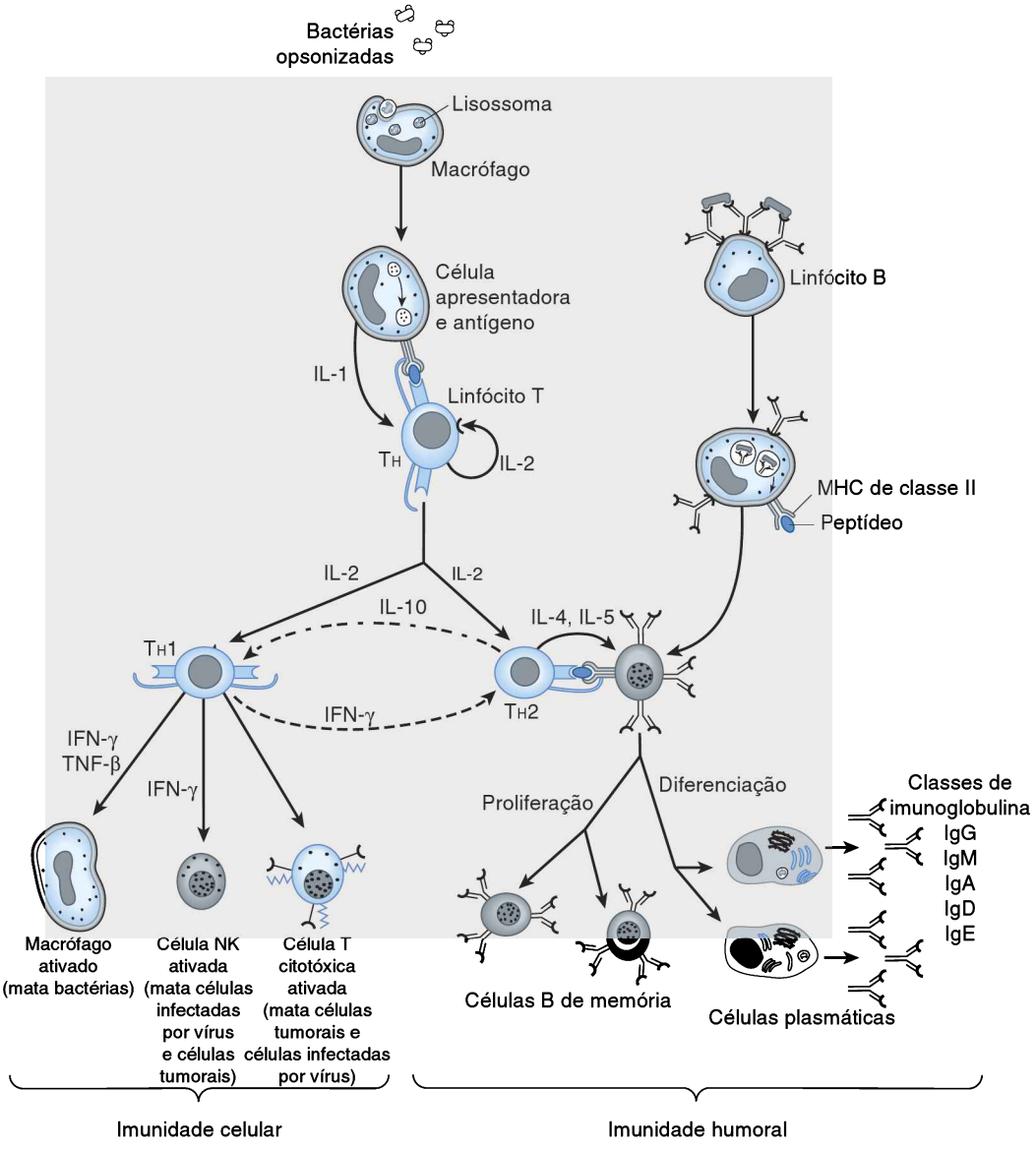


FIGURA 55-3 Esquema de interações celulares durante a geração de respostas imunes celulares e humorais (ver texto). O ramo celular da resposta imune envolve a ingestão e a digestão do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno, como os macrófagos. As células TH ativadas secretam IL-2, o que causa a proliferação e a ativação dos linfócitos T citotóxicos e dos subgrupos de células TH1 e TH2. As células TH1 também produzem IFN-γ e TNF-β, os quais podem ativar diretamente os macrófagos e as células NK. A resposta humoral é deflagrada quando os linfócitos B se ligam ao antígeno por meio de sua imunoglobulina de superfície. Então, eles são induzidos pela IL-4 derivada da TH2 e pela IL-5 a se proliferar e a se diferenciar em células de memória e células plasmáticas secretoras de anticorpo. As citosinas reguladoras, como a IFN-γ e a IL-10, infrarregulam as respostas de TH2 e TH1, respectivamente.

é sustentado. Estudos vacinais recentemente encerrados em pacientes com melanoma metastático recebendo anticorpo anti-CTLA-4 reportaram respostas clínicas objetivas e duráveis em alguns pacientes. Infelizmente, essas respostas benéficas foram associadas ao desenvolvimento da toxicidade autoimune em alguns pacientes, gerando preocupação a respeito dessa conduta.

Os linfócitos T desenvolvem-se e aprendem a reconhecer os antígenos próprios e não próprios no timo; aquelas células T que se ligam com alta afinidade aos antígenos próprios no timo sofrem apoptose (seleção negativa), enquanto aquelas que são capazes de reconhecer os antígenos estranhos na presença das moléculas MHC próprias são retidas e expandidas (seleção positiva) para serem enviadas para a periferia (linfonodos, baço, tecido linfoide associado à mucosa, sangue periférico), onde elas são ativadas depois de encontrar os peptídeos apresentados pelo MHC (Figuras 55-2 e 55-3).

Estudos empregando clones de célula T murinos demonstraram a presença de dois subgrupos de linfócitos T auxiliadores (**TH1** e **TH2**) com base nas citosinas que eles secretam depois da ativação. Essa demarcação não é tão nítida em seres humanos. O subgrupo TH1 produz caracteristicamente IFN-γ, IL-2 e IL-12, bem como induz a imunidade celular pela ativação de macrófagos, células T citotóxicas (CTLs, de *cytotoxic T cells*) e células NK. O subgrupo TH2 produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (e, por vezes, IL-13), as quais induzem a proliferação e a diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de anticorpo. A

IL-10 produzida pelas células TH2 inibe a produção de citosina pelas células TH1 por meio da regulação infrarregulação da expressão do MHC pelas APCs. Em contrapartida, o IFN-γ produzido pelas células TH1 inibe a proliferação das células TH2 (Figura 55-3). Embora esses subgrupos tenham sido bem descritos *in vitro*, a natureza do desafio antigênico que provoca um fenótipo TH1 ou TH2 é menos clara. Em geral, as bactérias extracelulares causam a produção de citosinas TH2, culminando na produção de anticorpos neutralizantes ou opsonizantes. Em contraste, os organismos intracelulares (p. ex., micobactérias) geram a produção de citosinas TH1, as quais levam à ativação de células efetoras como os macrófagos. Foi descrito um subgrupo de células T menos bem definido (TH3) que produz o fator β de transformação do crescimento (TGF-β, de *transforming growth factor*-β), cujas inúmeras funções incluem infrarregulação da proliferação e diferenciação dos linfócitos T.

Recentemente, um subgrupo de células T CD4 que secretam IL-17 (TH17) foi implicado no recrutamento do neutrófilo para os sítios de inflamação. Uma população de células T CD4 que é essencial para evitar a autoimunidade e a alergia, bem como para manter a homeostasia e a tolerância aos antígenos próprios, é a célula T reguladora (Treg). No camundongo, essa população celular existe como células Treg naturais (nTreg), derivadas diretamente do timo, e como células Treg induzidas (adaptativas) (iTreg), geradas a partir de células T CD4 originais na periferia. Demonstrou-se que ambas as populações inibem as respostas imunes antitumorais e estão implicadas no o favorecimento do crescimento e da progressão tumoral. Tentativas recentes para diferenciar ambas as populações resultaram na descoberta de um fator de transcrição, Helios, nas células nTreg, mas não nas iTreg.

Os linfócitos T CD8 reconhecem os peptídeos processados endogenamente apresentados pelas células infectadas por vírus ou pelas células tumorais. Esses peptídeos geralmente são fragmentos de nove aminoácidos derivados do vírus ou de antígenos tumorais proteicos no citoplasma e são colocados sobre as moléculas MHC de classe I (Figura 55-2) no retículo endoplasmático. Em contraste, as moléculas MHC de classe II apresentam os peptídeos (geralmente com 11 a 12 aminoácidos) derivados de patógenos extracelulares (exógenos) às células T auxiliadoras CD4. Em alguns casos, os antígenos exógenos, após a ingestão pelas APCs, podem ser apresentados em moléculas MHC de classe I para as células T CD8. Esse fenômeno, referido como "apresentação cruzada", envolve a retrotranslocação dos antígenos do endossoma para o citosol para a produção do peptídeo no proteossoma e se acredita que seja útil na geração de respostas imunes efetivas contra as células do hospedeiro infectadas que são incapazes de ativar os linfócitos T. Após a ativação, as células T CD8 induzem a morte da célula-alvo por meio de enzimas gramulosas líticas ("granzimas"), perforinas e vias de apoptose do ligante Fas-Fas (Fas-FasL).

Os linfócitos B sofrem seleção na medula óssea, durante a qual os linfócitos B autorreativos são deletados de maneira clonal, enquanto clones de células B específicas para antígenos não próprios são retidos e expandidos. O repertório de especificidades antigênicas pelas células T é geneticamente determinado e se origina do rearranjo do gene *receptor* de células T, enquanto as especificidades das células B surgem do rearranjo do gene da *imunoglobulina*; para ambos os tipos de células, essas determinações acontecem antes de encontros com os antígenos. Após um encontro com um antígeno, uma célula B madura se liga a ele, internalizando e processando o antígeno, e apresenta seus peptídeos — ligados ao MHC de classe II — às células auxiliadoras CD4, que, por sua vez, secretam IL-4 e IL-5. Essas interleucinas estimulam a proliferação e a diferenciação das células B em células B de memória e em células plasmáticas secretoras de anticorpo. A resposta de anticorpo primária consiste, em sua maior parte, de imunoglobulinas da classe IgM. A estimulação antigênica subsequente resulta em uma vigorosa resposta de "reforço" acompanhada por mudança da classe (isotipo) para produzir anticorpos IgG, IgA e IgE com diversas funções efetoras (Figura 55-3). Esses anticorpos também sofrem maturação de afinidade, o que permite que se liguem de modo mais eficaz ao antígeno. Com o passar do tempo, isso resulta em eliminação acelerada de microrganismos nas infecções subsequentes. Os anticorpos medeiam suas funções ao atuarem como opsoninas para aumentar a fagocitose e a citotoxicidade celular e ao ativarem o complemento para gerar uma resposta inflamatória e induzir a lise bacteriana (Figura 55-4).

RESPOSTAS IMUNES ANORMAIS

Embora a resposta imune com funcionamento normal possa neutralizar com sucesso toxinas, inativar vírus, destruir as células transformadas e eliminar os patógenos, as respostas inadequadas podem levar à extensa lesão tecidual (hipersensibilidade) ou à reatividade contra os próprios antígenos (autoimunidade); em contrapartida, a reatividade comprometida aos alvos adequados (imunodeficiência) pode acontecer e abolir os mecanismos de defesa essenciais.

Hipersensibilidade

A hipersensibilidade pode ser classificada como mediada por anticorpo ou mediada por célula. Três tipos de hipersensibilidade são mediados por anticorpo (tipos I a III), enquanto o quarto é mediado por células (tipo IV). A hipersensibilidade ocorre em duas fases: a fase de sensibilização e a fase efetora. A sensibilização acontece após o encontro inicial com um antígeno; a fase efetora envolve a memória imunológica e resulta em patologia tecidual após um encontro subsequente com aquele antígeno.

1. Tipo I — A hipersensibilidade imediata, ou do tipo I, é mediada pela IgE, com os sintomas geralmente ocorrendo minutos após o reencontro do paciente com o antígeno. A hipersensibilidade do tipo I resulta da ligação cruzada da IgE ligada à membrana nos basófilos sanguíneos ou mastócitos teciduais com o antígeno. Essa ligação cruzada ocasiona desgranulação celular, liberando substâncias como histamina, leucotrienos e fator quimiotáxico do eosinófilo, as quais induzem anafilaxia, asma, febre do feno ou urticária nos indivíduos afetados (Figura 55-5). Uma reação de hipersensibilidade do tipo I grave, como a anafilaxia sistêmica (p. ex., a partir de envenenamento por inseto, ingestão de determinados alimentos ou hipersensibilidade a fármacos) requer intervenção médica imediata.

2. Tipo II — A hipersensibilidade do tipo II resulta da formação de complexos antígeno-anticorpo entre o antígeno estranho e as imunoglobulinas IgM ou IgG. Um exemplo desse tipo de hipersensibilidade é uma reação à transfusão de sangue que pode acontecer quando o sangue não exibe a compatibilidade cruzada adequada. Os anticorpos pré-formados se ligam aos antígenos da membrana do eritrócito que ativam a cascata do complemento,

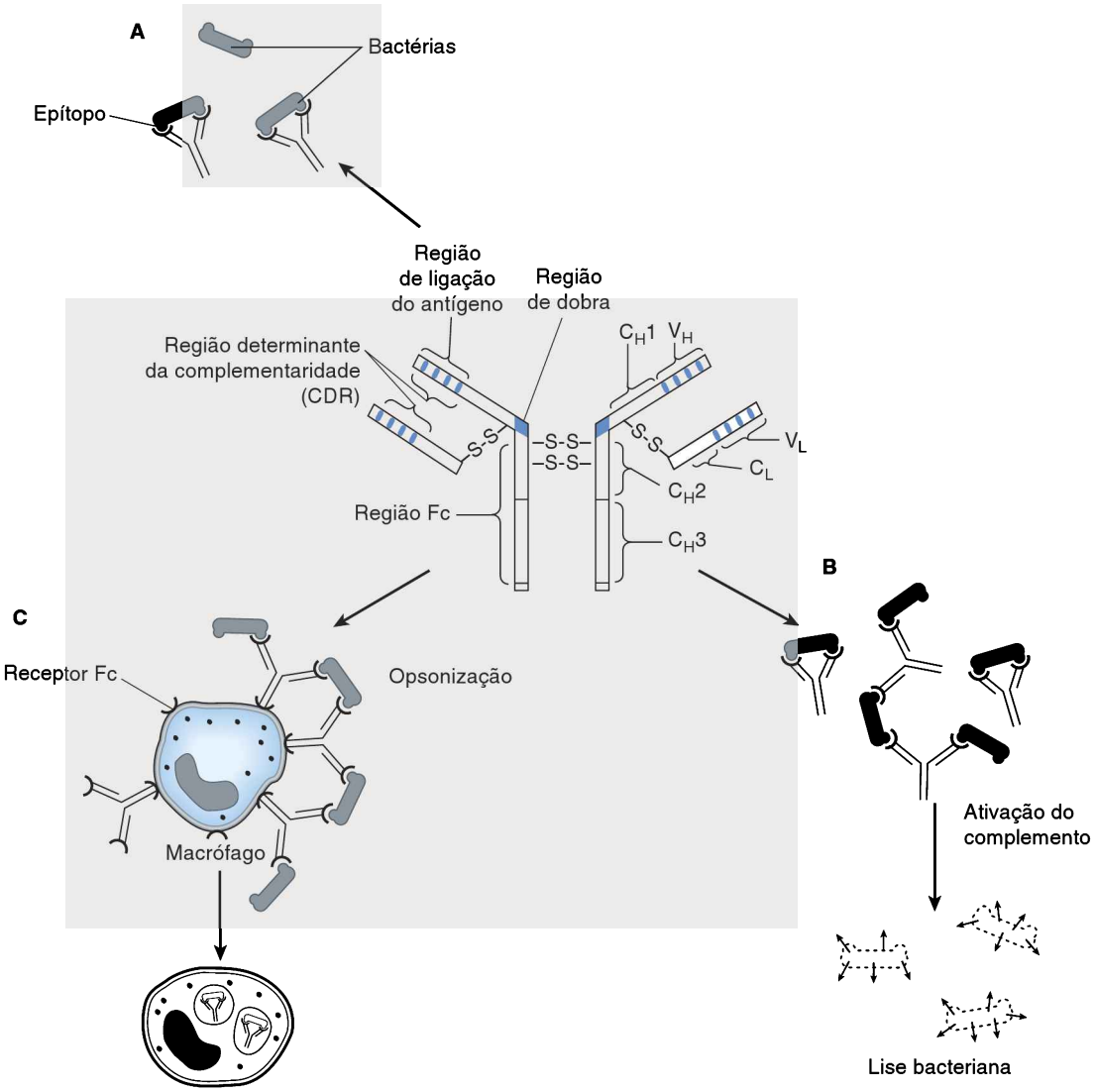


FIGURA 55-4 O anticorpo possui múltiplas funções. O protótipo de anticorpo consiste em duas cadeias pesadas (H) e duas leves (L), cada qual subdividida nos domínios constante (C_L, C_H) e variável (V_L, V_H). A estrutura é mantida junta por pontes dissulfeto intracadeia e intercadeia. **A**: A região determinadora da complementaridade (CDR) da porção de ligação de antígeno do anticorpo envolve o determinante antigênico (epítopo) de uma maneira semelhante a chave e fechadura. **B**: Os complexos antígeno-anticorpo ativam o complemento para produzir componentes de complemento desdobrados que causam a lise bacteriana. **C**: A porção Fc dos anticorpos se liga aos receptores Fc nos fagócitos (p. ex., macrófagos, neutrófilos) e facilita a captação das bactérias (opsonização).

gerando um complexo de ataque da membrana que lisa os eritrócitos transfundidos. Na doença hemolítica do recém-nascido, os anticorpos IgG anti-Rh produzidos por uma mãe Rh-negativa atravessam a placenta, ligam-se aos eritrócitos de um feto Rh-positivo e os danificam. A doença é evitada nas gestações subsequentes pela administração de anticorpos anti-Rh para a mãe em 24 a 48 horas depois do parto (ver Anticorpos imunossupressores, adiante). A hipersensibilidade do tipo II também pode ser induzida por fármaco e pode acontecer durante a administração de penicilina (por exemplo) para pacientes alérgicos. Nesses pacientes, a penicilina se liga aos eritrócitos ou a outros tecidos do hospedeiro para formar um neoantígeno, que provoca a produção de anticorpos capazes de induzir a lise eritrocitária mediada por complemento. Em algumas circunstâncias, a administração subsequente do fármaco pode levar à anafilaxia sistêmica (hipersensibilidade do tipo I).

3. Tipo III — A hipersensibilidade do tipo III se deve à presença de níveis elevados de complexos antígeno-anticorpo na circulação, os quais, por fim, se depositam nas membranas basais dos tecidos e vasos. A deposição de imunocomplexos ativa o complemento para produzir componentes com atividades anafilotóxicas e quimiotáxicas (C5a, C3a, C4a), os quais aumentam a permeabilidade vascular e recrutam neutrófilos para o local de deposição do complexo. A deposição de complexo e a ação das enzimas líticas liberadas por neutrófilos podem gerar erupções cutâneas, glomerulonefrite e artrite nesses indivíduos. Quando os pacientes apresentam hipersensibilidade do tipo III contra um determinado antígeno, os sintomas clínicos costumam acontecer em 3 a 4 dias depois da exposição ao antígeno.

4. Tipo IV: hipersensibilidade do tipo retardada — Diferente das hipersensibilidades de tipo I, II e III, a hipersensibilidade do

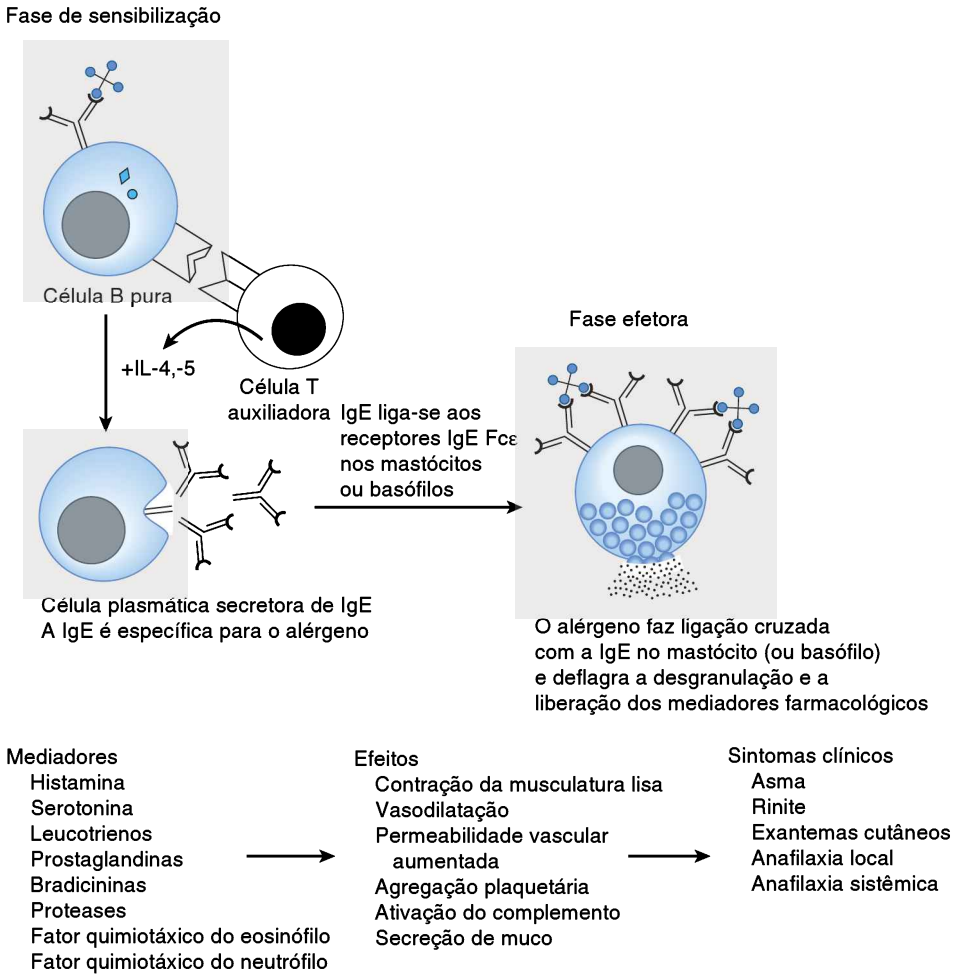


FIGURA 55-5 Mecanismo de hipersensibilidade do tipo I. A exposição inicial ao alérgeno (**fase de sensibilização**) leva à produção de IgE pelas células plasmáticas diferenciadas das células B específicas para o alérgeno (não demonstrado). A IgE secretada liga-se aos receptores IgE-específicos (FcεR) nos basófilos sanguíneos e mastócitos teciduais. A reexposição ao alérgeno leva à ligação cruzada da IgE ligada à membrana (**fase efetora**). Essa ligação cruzada causa a desgranulação dos grânulos citoplasmáticos e a liberação de mediadores que induzem a vasodilatação, a contração da musculatura lisa e a permeabilidade vascular aumentada. Esses efeitos levam aos sintomas clínicos característicos da hipersensibilidade do tipo I.

tipo retardada (DTH, de *delayed-type hypersensitivity*) é mediada por células, sendo que as respostas acontecem em 2 a 3 dias depois da exposição ao antígeno sensibilizador. A DTH é provocada por células TH1 DTH antígeno-específicas e induz uma resposta inflamatória local que causa lesão tecidual caracterizada pelo influxo de células inflamatórias inespecíficas para o antígeno, principalmente macrófagos. Essas células são recrutadas sob a influência das citosinas produzidas pelas células TH1 (Figura 55-6), as quais fazem a quimioatração dos monócitos e dos neutrófilos circulantes, induzem a mielopoiese e ativam os macrófagos. Os macrófagos ativados são os principais responsáveis pela lesão tecidual associada à DTH. Embora sejam consideradas deletérias, as respostas de DTH são muito efetivas na eliminação das infecções causadas por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* e espécies de *Leishmania*. As manifestações clínicas da DTH incluem a **hipersensibilidade à tuberculina** e a **hipersensibilidade de contato**. A exposição à tuberculose é determinada ao se empregar um teste cutâneo de DTH. As respostas positivas mostram eritema e indução causados pelo acúmulo dos macrófagos e de células T DTH (T_{DTH}) no local de injeção da tuberculina. O **toxicodendra** (sumagre venenoso) é a causa mais comum de hipersensibilidade de contato, na qual o pentadecacatecol, a substância química lipofílica no toxicodendra (sumagre venenoso), modifica o tecido celular e resulta em uma resposta de célula T DTH.

Autoimunidade

A doença autoimune surge quando o corpo monta uma resposta imune contra si próprio devido à falha em diferenciar os tecidos próprios e as células de antígenos estranhos (não próprios) ou à perda da autotolerância. Esse fenômeno deriva da ativação de linfócitos T e B autorreativos, que geram respostas imunes celulares ou humorais direcionadas contra os antígenos próprios. As consequências patológicas dessa reatividade constituem vários tipos de doenças autoimunes. As doenças autoimunes são altamente complexas em virtude da genética MHC, das condições ambientais, das patologias infecciosas e da regulação imune disfuncional. Os exemplos dessas doenças incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e diabetes melito dependente de insulina (diabetes tipo 1). Na artrite reumatoide, são produzidos os anticorpos IgM (fatores reumatoides) que reagem com a porção Fc da IgG e podem formar imunocomplexos que

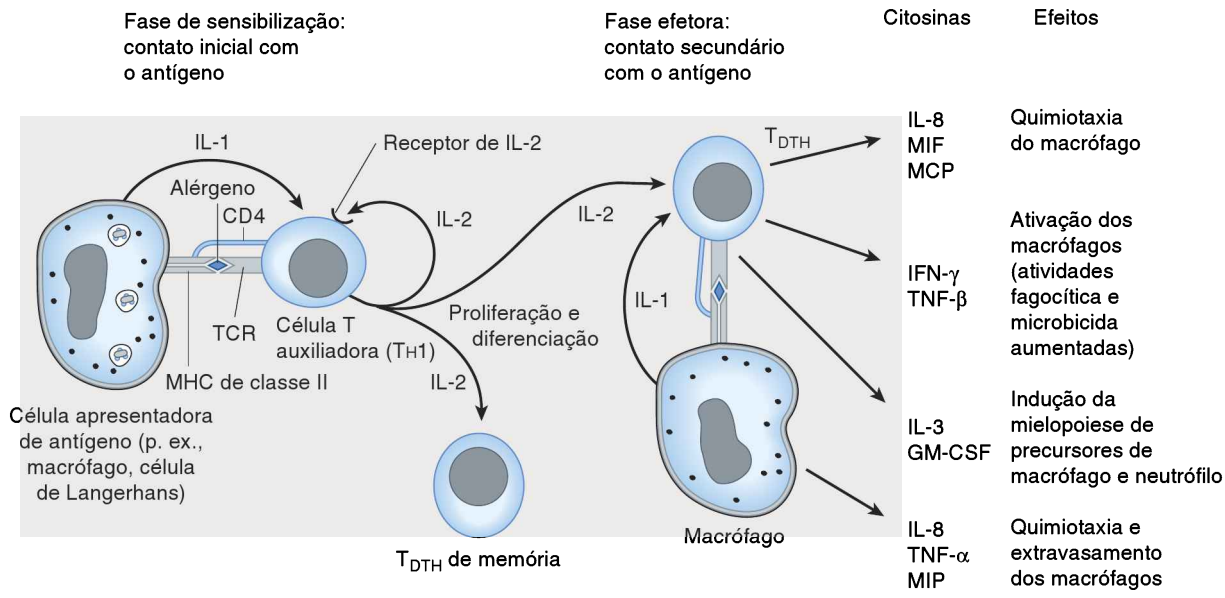


FIGURA 55-6 Mecanismo de hipersensibilidade do tipo IV (DTH). Na **fase de sensibilização**, o alérgeno processado (p. ex., a partir do toxicodendro) é apresentado às células TH1 CD4 pelas células apresentadoras de antígeno em associação com o MHC de classe II. As células T são induzidas a expressar os receptores de IL-2 e são estimuladas a se proliferar e a se diferenciar em células T_{DTH} de memória. O contato secundário com o antígeno deflagra a **fase efetora**, na qual as células T_{DTH} liberam as citosinas que atraem e ativam os macrófagos e os neutrófilos inflamatórios inespecíficos. Essas células demonstram atividades fagocítica e microbicida aumentadas e liberam grandes quantidades de enzimas líticas que causam extensa lesão tecidual.

ativam a cascata do complemento, provocando inflamação crônica das articulações e dos rins. No lúpus eritematoso sistêmico, são produzidos anticorpos contra DNA, histonas, eritrócitos, plaquetas e outros componentes celulares. Na esclerose múltipla e no diabetes melito tipo 1, o ataque autoimune celular destrói a mielina que circunda as células nervosas e as células β da ilhota pancreática produtoras de insulina, respectivamente. No diabetes tipo 1, acredita-se que as células T_{DTH} CD4 ativadas que se infiltram nas ilhotas de Langerhans e reconhecem os próprios peptídeos da célula β da ilhota produzam citosinas que estimulam os macrófagos a produzir enzimas líticas, as quais destroem as células β da ilhota. Os autoanticorpos direcionados contra os antígenos da célula β da ilhota são produzidos, mas não contribuem de maneira significativa para a doença.

Inúmeros mecanismos foram propostos para explicar a autoimunidade:

1. Exposição de antígenos previamente sequestrados a partir do sistema imune (p. ex., proteína do cristalino, proteína básica da mielina) aos linfócitos T autorreativos.
2. Mimetismo molecular por patógenos invasores, no qual as respostas imunes são dirigidas para determinantes antigênicos nos patógenos que são compartilhados por epítopos idênticos ou similares no tecido hospedeiro normal. Esse fenômeno acontece na febre reumática após a infecção por *Streptococcus pyogenes*, na qual se acredita que a lesão cardíaca se origine de uma resposta imune direcionada contra antígenos estreptocócicos compartilhados com o músculo cardíaco. A etiologia viral sugerida das doenças autoimunes tem sido atribuída às respostas imunes (tanto celulares quanto humorais) dirigidas contra epítopos virais que mimetizam os antígenos próprios.
3. Expressão inadequada de moléculas MHC de classe II nas membranas de células que normalmente não expressam o MHC de classe II (p. ex., células β das ilhotas pancreáticas). A expressão aumentada de MHC II pode aumentar a apresentação de peptídeos próprios para as células T auxiliadoras, as quais, por sua vez, induzem as células CTL, T_{DTH} e os linfócitos B, que reagem contra os antígenos próprios.

Doenças de imunodeficiência

As doenças de imunodeficiência resultam da função inadequada no sistema imune; as consequências incluem a suscetibilidade aumentada às infecções e a duração prolongada e gravidade da doença. As doenças de imunodeficiência são congênitas ou se originam de fatores extrínsecos, como as infecções bacterianas ou virais ou o tratamento medicamentoso. Os indivíduos afetados frequentemente sucumbem às infecções provocadas por organismos oportunistas de baixa patogenicidade para o hospedeiro imunocompetente. Os exemplos de doenças de imunodeficiência adquiridas de modo congênito incluem agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de DiGeorge e doença da imunodeficiência combinada grave (SCID, de *severe combined immunodeficiency disease*) decorrente da deficiência de adenosina-desaminase (ADA).

A agamaglobulinemia ligada ao X é uma doença que afeta o sexo masculino e se caracteriza por uma falha dos linfócitos B imaturos em amadurecer em células plasmáticas produtoras de anticorpos. Esses indivíduos são suscetíveis a infecções bacterianas recorrentes, embora as respostas celulares contra vírus e fungos estejam preservadas. A síndrome de DiGeorge decorre da falha do timo em se desenvolver, resultando em respostas de células T diminuídas (T_{DTH}, CTL), enquanto a resposta humoral permanece funcional, mas não se beneficia da ajuda da célula T.

A enzima ADA normalmente impede o acúmulo da desoxi-ATP tóxica nas células. A deoxi-ATP é particularmente tóxica para os linfócitos e leva à morte das células T e B. A ausência da enzima resulta, por conseguinte, na SCID. A infusão da enzima purificada (**pegademase**, a partir de fontes bovinas) e a transferência de linfócitos modificados para o gene da ADA foram utilizadas com sucesso para tratar essa doença.

A Aids representa o exemplo clássico de doença de imunodeficiência causada por infecção viral extrínseca, nesse caso o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esse vírus apresenta forte tropismo pelas células T auxiliadoras CD4; essas células ficam depletadas, originando uma frequência aumentada de infecções oportunistas e malignidades nos indivíduos afetados. A Aids também se caracteriza por um desequilíbrio nas células TH1 e TH2, sendo que as proporções das células e suas funções são movidas no sentido da TH2. Isso resulta em perda da atividade do linfócito T citotóxico, perda da hipersensibilidade retardada e hipergamaglobulinemia.

■ FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES

Os fármacos imunossupressores mostraram ser muito úteis na minimização da ocorrência ou do impacto dos efeitos deletérios das respostas imunes exageradas ou inadequadas. Infelizmente, esses fármacos também apresentam o potencial de causar doença e de aumentar o risco de infecção e de malignidades.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides (corticosteroides) foram os primeiros fármacos hormonais reconhecidos como portadores de propriedades linfolíticas. A administração de qualquer glicocorticoide reduz o tamanho e o conteúdo tumoral dos linfonodos e do baço, embora esse fármacos não possua qualquer efeito tóxico sobre as células-tronco mieloides ou eritroides em proliferação na medula óssea.

Acredita-se que os glicocorticoides interfiram com o ciclo celular das células linfoides ativadas. Seu mecanismo de ação é descrito no Capítulo 39. Os glicocorticoides são bastante citotóxicos para determinados subgrupos de células T, mas seus efeitos imunológicos provavelmente se devam à sua capacidade de modificar as funções celulares em vez da citotoxicidade direta. Embora a imunidade celular seja mais afetada que a imunidade humoral, a resposta de anticorpo primária pode ser diminuída, sendo que, com o uso continuado, as respostas de anticorpos previamente estabelecidas também são diminuídas. Além disso, a administração contínua de corticosteroide aumenta a taxa catabólica fracionada da IgG, a principal classe de anticorpos imunoglobulínicos, diminuindo, assim, a concentração efetiva de anticorpos específicos. A hipersensibilidade de contato mediada por células T_{DTH}, por exemplo, costuma ser suprimida pela terapia com glicocorticoides.

Os glicocorticoides são utilizados em uma ampla variedade de patologias (Tabela 55-1). Acredita-se que as propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias desses fármacos

TABELA 55-1 Indicações clínicas dos fármacos imunossupressores

Origem	Fármacos imunofarmacológicos utilizados	Resposta
Doenças autoimunes		
Púrpura trombocitopênica idiopática	Prednisona,[1] vincristina, ocasionalmente ciclofosfamida, mercaptopurina ou azatioprina; comumente gamaglobulina em dose alta, imunoadsorção plasmática ou troca de plasma	Geralmente boa
Anemia hemolítica autoimune	Prednisona,[1] ciclofosfamida, clorambucila, mercaptopurina, azatioprina, gamaglobulina em dose alta	Geralmente boa
Glomerulonefrite aguda	Prednisona,[1] mercaptopurina, ciclofosfamida	Geralmente boa
Anticorpos para o fator XIII adquiridos	Ciclofosfamida mais fator XIII	Geralmente boa
Distúrbios teciduais autorreativos (doenças autoimunes)[2]	Prednisona, ciclofosfamida, metotrexato, interferona-α e -β, azatioprina, ciclosporina, infliximabe, etanercepte, adalimumabe	Frequentemente boa, variável
Doença isoimune		
Doença hemolítica do recém-nascido	Imunoglobulina Rh_o(D)	Excelente
Transplante de órgão		
Renal	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OKT3, tacrolimo, basiliximabe,[3] daclizumabe,[3] sirolimo	Muito boa
Coração	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OLKT3, tacrolimo, basiliximabe,[3] daclizumabe,[3] sirolimo	Boa
Fígado	Ciclosporina, prednisona, azatioprina, tacrolimo, sirolimo	Razoável
Medula óssea	Ciclosporina, ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ALG	Boa
Prevenção da proliferação celular		
Stents coronários	Sirolimo (*stent* impregnado)	Boa
Degeneração macular neovascular	Ranibizumabe (aprovado), bevacizumabe (não aprovado)	Razoável

[1] Fármacos de escolha.

[2] Incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia, dermatomiosite, distúrbio tecidual misto, esclerose múltipla, granulomatose de Wegener, hepatite ativa crônica, nefrose lipoide e doença inflamatória intestinal.

[3] Basiliximabe e daclizumabe estão aprovados apenas para o transplante renal.

contribuam para seus efeitos benéficos em doenças como a púrpura trombocitopênica idiopática e a artrite reumatoide. Os glicocorticoides modulam as reações alérgicas e são úteis no tratamento de doenças como a asma ou como pré-medicação para outros agentes (p. ex., hemoderivados, quimioterapia) que poderiam causar respostas imunes indesejáveis. Os glicocorticoides representam a terapia imunossupressora de primeira linha para receptores de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoiéticas, com resultados variáveis. As toxicidades da terapia com glicocorticoides a longo prazo podem ser graves e são discutidas no Capítulo 39.

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Ciclosporina

A ciclosporina (ciclosporina A, CSA) é um agente imunossupressor com eficácia no transplante de órgãos humanos, no tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro depois do transplante de células-tronco hematopoiéticas e no tratamento de distúrbios autoimunes selecionados. A ciclosporina é um antibiótico peptídico que parece atuar em um estágio inicial na diferenciação das células T induzida por receptor de antígeno e que bloqueia sua ativação. A ciclosporina se liga à **ciclofilina**, um membro de uma classe de proteínas intracelulares chamadas de imunofilinas. A ciclosporina e a ciclofilina formam um complexo que inibe a fosfatase citoplasmática, a calcineurina, a qual é necessária para a ativação de um fator de transcrição específico da célula T. Esse fator de transcrição, NF-AT, está envolvido na síntese das interleucinas (p. ex., IL-2) pelas células T ativadas. Os estudos *in vitro* indicaram que a ciclosporina inibe a transcrição do gene da IL-2, da IL-3, da IFN-γ e de outros fatores produzidos pelas células T estimuladas por antígeno, mas não bloqueia o efeito desses fatores sobre as células T estimuladas, nem bloqueia a interação com o antígeno.

A ciclosporina pode ser administrada por via intravenosa ou oral, embora seja absorvida de forma lenta e incompleta (20 a 50%). O fármaco absorvido é metabolizado principalmente pelo sistema de enzima P450 3A no fígado, com múltiplas interações medicamentosas resultantes. Essa propensão pela interação medicamentosa contribui para a variabilidade interpacientes significativa na biodisponibilidade, de modo que a ciclosporina requer ajustes de dosagem individuais para o paciente com base nos níveis sanguíneos em estado de equilíbrio e nas faixas terapêuticas desejadas para o fármaco. A solução oftálmica de ciclosporina está atualmente disponível para a síndrome do olho seco grave, bem como para a doença do enxerto *versus* hospedeiro ocular. A ciclosporina inalada está sendo investigada para uso no transplante de pulmão.

As toxicidades são inúmeras e incluem nefrotoxicidade, hipertensão, hiperglicemia, disfunção hepática, hiperpotassemia, estado mental alterado, convulsões e hirsutismo. No entanto, a ciclosporina provoca pouca intoxicação na medula óssea. Embora uma incidência aumentada de linfoma e de outros cânceres (sarcoma de Kaposi, câncer de pele) tenha sido observada nos receptores de transplante que recebem ciclosporina, outros agentes imunossupressores também podem predispor os receptores ao câncer. Algumas evidências sugerem que os tumores podem surgir depois do tratamento com ciclosporina porque o fármaco induz o TGF-β, o qual promove a invasão e a metástase tumoral.

A ciclosporina pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros imunossupressores, principalmente os glicocorticoides. Ela tem sido usada como imunossupressor único para a transplantação cadavérica de rim, pâncreas e fígado, tendo se mostrado extremamente útil também no transplante cardíaco. Em combinação com metotrexato, a ciclosporina constitui o regime profilático preconizado para evitar a doença do enxerto *versus* hospedeiro depois de transplante de células-tronco alogênicas. A ciclosporina também mostrou ser útil em vários distúrbios autoimunes, inclusive em uveíte, artrite reumatoide, psoríase e asma. Sua combinação com agentes mais modernos tem demonstrado considerável eficácia nos quadros clínicos e experimentais onde se faz necessária a imunossupressão efetiva e menos tóxica. Têm sido desenvolvidas formulações mais modernas de ciclosporina, as quais estão melhorando a adesão do paciente (comprimidos menores, com melhor sabor) e aumentando a biodisponibilidade.

Tacrolimo

O tacrolimo (FK 506) é um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo *Streptococcus tsukubaensis*. Ele não está quimicamente relacionado com a ciclosporina, mas seus mecanismos de ação são similares. Ambos os fármacos se ligam às peptidilpropil-isomerases citoplasmáticas que são abundantes em todos os tecidos. Enquanto a ciclosporina se liga à ciclofilina, o tacrolimo se liga à imunofilina **proteína de ligação FK** (**FKBP**, de *FK-binding protein*). Os complexos inibem a calcineurina, a qual é necessária para a ativação do fator de transcrição específico para célula T NF-AT.

Em uma base de peso, o tacrolimo é 10 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina na inibição das respostas imunes. O tacrolimo é utilizado para as mesmas indicações que a ciclosporina, em particular no transplante de órgãos e de células-tronco. Estudos multicêntricos nos Estados Unidos e na Europa indicam que as sobrevidas tanto do enxerto quanto do paciente são similares para os dois fármacos. O tacrolimo mostrou ser uma terapia efetiva para evitar a rejeição nos pacientes receptores de órgãos sólidos mesmo depois da falência da terapia de rejeição preconizada, incluindo os anticorpos anti-célula T. Atualmente, é considerado um agente profilático padrão (usualmente em combinação com metotrexato ou micofenolato mofetila) para a doença do enxerto *versus* hospedeiro.

O tacrolimo pode ser administrado por via oral ou intravenosa. A meia-vida da forma intravenosa é de cerca de 9 a 12 horas. Como a ciclosporina, o tacrolimo é metabolizado principalmente pelas enzimas P450 no fígado, havendo o potencial para interações medicamentosas. A dosagem é determinada pelo nível sanguíneo mais baixo em estado de equilíbrio. Seus efeitos tóxicos são semelhantes àqueles da ciclosporina e incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hipertensão, hiperpotassemia e queixas gastrintestinais.

Por causa da eficácia do tacrolimo sistêmico em algumas doenças dermatológicas, atualmente existe a disponibilidade de uma preparação tópica. A pomada de tacrolimo é usada hoje na terapia da dermatite atópica e da psoríase.

INIBIDORES DO ALVO DA RAPAMICINA EM MAMÍFEROS (MTOR)

Os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*) incluem o **sirolimo**

(rapamicina), bem como seus análogos (chamados de "rapalogos"), como o **everolimo** e o **tensirolimo**. O sirolimo é um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus* e é estruturalmente similar ao tacrolimo. O sirolimo se liga à imunofilina circulante proteína 12 de ligação do FK506, resultando em um complexo ativo que inibe a atividade de cinase do mTOR. O mTOR é um componente essencial de uma complexa via de sinalização intracelular envolvida nos processos celulares como crescimento e proliferação da célula, angiogênese e metabolismo. Dessa maneira, por exemplo, o bloqueio do mTOR pode, por fim, levar à inibição da proliferação da célula T derivada da interleucina. As vias de sinalização envolvidas no mTOR constituem uma área de investigação ativa em imunoterapia e na terapia direcionada do câncer. O sirolimo está disponível apenas como um fármaco oral. Sua meia-vida é de aproximadamente 60 horas, enquanto a do everolimo é de cerca de 43 horas. Ambos os fármacos são rapidamente absorvidos, e a eliminação é similar àquela da ciclosporina e do tacrolimo, sendo substratos para o citocromo P450 3A e para a glicoproteína P. Portanto, podem ocorrer interações medicamentosas significativas. Por exemplo, o uso com a ciclosporina pode aumentar os níveis plasmáticos do sirolimo e do everolimo, de modo que essas substâncias precisam ser monitoradas. A faixa de dose desejada desses fármacos irá variar, dependendo do uso clínico.

O sirolimo tem sido utilizado efetivamente isolado e em combinação com outros imunossupressores (corticosteroides, ciclosporina, tacrolimo e micofenolato o mofetila) para evitar a rejeição de aloenxertos de órgãos sólidos. Ele é empregado como profilaxia e como terapia para a doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda e crônica refratária a esteroides nos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. O sirolimo tópico também é empregado em alguns distúrbios dermatológicos e, em combinação com a ciclosporina, no tratamento da uveorretinite. Recentemente, *stents* coronários com eluição de sirolimo mostraram reduzir a reestenose e outros eventos cardíacos adversos em pacientes com doença da artéria coronária grave. Esses benefícios parecem decorrer de seus efeitos antiproliferativos. O everolimo é um rapalogo com melhor biodisponibilidade que o sirolimo, mas parece que sua eficácia clínica é similar à do sirolimo nos receptores de transplante de órgãos sólidos. O tensirolimo atualmente não é usado como um imunossupressor. Tanto o tensirolimo quanto o everolimo são usados e estão sendo investigados como terapia direcionada para diversos cânceres.

As toxicidades dos inibidores do mTOR podem incluir mielossupressão profunda (principalmente trombocitopenia), hepatotoxicidade, diarreia, hipertrigliceridemia, pneumonite e cefaleia. Como a nefrotoxicidade é uma importante preocupação quando se administram inibidores da calcineurina, o sirolimo frequentemente é empregado como terapia imunossupressora de primeira linha no transplante de órgãos sólidos e no de células-tronco, pois não costuma ser observada toxicidade renal. No entanto, o uso aumentado nos regimes de transplante de células-tronco como profilaxia da doença do enxerto *versus* hospedeiro, principalmente quando combinado com o tacrolimo, revelou uma incidência aumentada de síndrome hemolítico-urêmica.

MICOFENOLATO MOFETILA

O micofenolato mofetila (MMF) é um derivado semissintético do ácido micofenólico, isolado a partir do mofo *Penicillium glaucus*. *In vitro*, ele inibe as respostas dos linfócitos T e B, inclusive as respostas de mitógeno e linfocitárias mistas, provavelmente por meio da síntese original de purinas. O MMF é hidrolisado em ácido micofenólico, a molécula imunossupressora ativa, e é sintetizado e administrada como MMF para aumentar a biodisponibilidade.

O micofenolato mafetila está disponível nas formas oral e intravenosa. A forma oral é rapidamente metabolizada em ácido micofenólico. Embora o sistema citocromo P450 3A não esteja envolvido, ocorrerão algumas interações medicamentosas. Os níveis plasmáticos do fármaco frequentemente são monitorados, semelhante aos inibidores da calcineurina e PSIs.

O MMF é usado em pacientes de transplante de órgãos sólidos para a rejeição refratária e, em combinação com a prednisona, como uma alternativa para a ciclosporina ou o tacrolimo nos pacientes que não toleram esses fármacos. Suas propriedades antiproliferativas o tornam o fármaco de primeira linha para a prevenção ou a redução da vasculopatia crônica em aloenxerto nos receptores de transplante cardíaco. O MMF é usado como profilaxia e tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro tanto aguda quanto crônica, nos pacientes de transplante de células-tronco hematopoiéticas. As aplicações imunossupressoras mais modernas para o MMF incluem nefrite lúpica, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e alguns distúrbios dermatológicos.

As toxicidades incluem distúrbios gastrintestinais (náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal), cefaleia, hipertensão e mielossupressão reversível (principalmente neutropenia).

DERIVADOS IMUNOMODULADORES DA TALIDOMIDA (IMiDS)

A **talidomida** é um fármaco sedativo retirado do mercado nos anos de 1960 por causa de seus desastrosos efeitos teratogênicos quando usado durante a gravidez. Contudo, a talidomida apresenta ações imunomoduladoras significativas e, atualmente, está em uso ativo ou em estudos clínicos para mais de 40 doenças distintas. A talidomida inibe a angiogênese e possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Ela inibe o fator α de necrose tumoral (TNF-α, de *tumor necrosis factor*-α), reduz a fagocitose por neutrófilos, aumenta a produção de IL-10, altera a expressão da molécula de adesão e aumenta a imunidade celular por interações com as células T. As complexas ações da talidomida continuam a ser estudadas à medida que sua utilização clínica evolui. Devido ao grave perfil de toxicidade desse fármaco, tem sido feito um esforço considerável no desenvolvimento de análogos. Os derivados imunomoduladores da talidomida são denominados **IMiDs**. Alguns IMiDs são muito mais potentes que a talidomida na regulação de citosinas e nos efeitos sobre a proliferação da célula T.

Atualmente, a talidomida é usada no tratamento do mieloma múltiplo em diagnóstico inicial e para a doença recorrente-refratária. Em geral, os pacientes mostram sinais de resposta dentro de 2 a 3 meses do início da administração, com taxas de resposta de 20 a 70%. Quando combinada com a dexametasona, as taxas de resposta no mieloma são de 90% ou mais em alguns estudos. Muitos pacientes apresentam respostas duráveis — até 12 a 18 meses na doença refratária e mesmo por mais tempo em alguns pacientes tratados por ocasião do diagnóstico. O sucesso da talidomida no mieloma levou a inúmeros

estudos clínicos em outras patologias, como síndrome mielodisplásica, leucemia mielógena aguda e doença do enxerto *versus* hospedeiro, bem como nos tumores sólidos como câncer de colo, carcinoma de células renais, melanoma e câncer de próstata, com resultados variados até o momento. A talidomida tem sido usada por muitos anos no tratamento de algumas manifestações da hanseníase e foi reintroduzida nos Estados Unidos para o eritema nodoso deformante; ela também é útil no controle das manifestações cutâneas do lúpus eritematoso.

O perfil de efeitos adversos da talidomida é extenso. A toxicidade mais importante é a teratogenicidade. Por causa desse efeito, a prescrição e o uso desse fármaco são rigorosamente regulados pelo fabricante. Os outros efeitos adversos da talidomida incluem neuropatia periférica, constipação, exantemas, fadiga, hipotireoidismo e risco aumentado de trombose de veias profundas. A trombose é suficientemente frequente, em particular na população com malignidade hematológica, na qual a maioria dos pacientes recebe algum tipo de anticoagulante quando o tratamento com a talidomida é iniciado. A **lenalidomida** é um IMiD que, nos estudos em animais e *in vitro*, mostrou ser similar à talidomida em sua ação, porém com menor toxicidade, em especial teratogenicidade. A lenalidomida foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) no final de 2005 como uma consequência de estudos que mostraram sua eficácia no tratamento da síndrome mielodisplásica com a supressão do cromossoma 5q31. Estudos clínicos usando lenalidomida para tratar o mieloma múltiplo recentemente diagnosticado, bem como o recorrente ou refratário, mostraram eficácia similar, levando também à aprovação pela FDA para o mieloma. Seu perfil de efeitos colaterais é semelhante àquele da talidomida, embora com menos efeitos teratogênicos e menos eventos tromboembólicos. A pomalidomida (CC4047) é outro IMiD oral que está sendo pesquisado para o tratamento do mieloma múltiplo e da mielodisplasia. O único IMiD atualmente empregado como medicamento imunossupressor (i.e., em receptores de transplante) é a talidomida.

AGENTES CITOTÓXICOS

Azatioprina

A azatioprina é um pró-fármaco da mercaptopurina e, como a mercaptopurina, funciona como um antimetabolito (ver Capítulo 54). Embora sua ação seja presumivelmente mediada pela conversão em mercaptopurina e nos metabólitos adicionais, a azatioprina tem sido mais amplamente utilizada que a mercaptopurina para a imunossupressão em seres humanos. Esses agentes representam os protótipos do grupo de antimetabólitos dos fármacos imunossupressores citotóxicos, sendo que muitos outros agentes que matam as células proliferativas parecem funcionar em um nível similar na resposta imune.

A azatioprina é bem absorvida a partir do trato gastrintestinal e é metabolizada principalmente em mercaptopurina. A xantina-oxidase desdobra grande parte do material ativo em ácido 6-tioúrico para a excreção na urina. Depois da administração da azatioprina, pequenas quantidades do fármaco inalterado e de mercaptopurina também são excretadas pelo rim, sendo que um aumento de até duas vezes na toxicidade pode acontecer nos pacientes anéfricos ou anúricos. Como grande parte da inativação do fármaco depende da xantina-oxidase, os pacientes que também estão recebendo alopurinol (ver Capítulos 36 e 54) para o controle da hiperuricemia devem ter a dose de azatioprina reduzida para um quarto a um terço da quantidade usual, de modo a evitar a toxicidade excessiva.

A azatioprina e a mercaptopurina parecem produzir imunossupressão por interferir com o metabolismo do ácido nucleico purina nas etapas que são necessárias para a onda de proliferação de células linfoides que sucede a estimulação antigênica. Assim, os análogos da purina são agentes citotóxicos que destroem as células linfoides estimuladas. Embora a síntese continuada de RNA mensageiro seja necessária para a síntese sustentada de anticorpos pelas células plasmáticas, esses análogos parecem ter menos efeito sobre esse processo que sobre a síntese de ácido nucleico nas células em proliferação. A imunidade celular, bem como as respostas de anticorpos séricos primária e secundária, pode ser bloqueada por esses agentes citotóxicos.

A azatioprina e a mercaptopurina parecem trazer benefício definido na manutenção de aloenxertos renais e podem ser valiosas no transplante de outros tecidos. Esses antimetabólitos têm sido usados com algum sucesso no tratamento da glomerulonefrite aguda e no componente renal do lúpus eritematoso sistêmico. Eles também mostraram utilidade em alguns casos de artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla. Os fármacos tiveram uso ocasional na púrpura trombocitopênica idiopática resistente à prednisona e nas anemias hemolíticas autoimunes.

O principal efeito tóxico da azatioprina e da mercaptopurina é a supressão da medula óssea, comumente manifestada como leucopenia, embora a anemia e a trombocitopenia possam acontecer. Ocorrem erupções cutâneas, febre, náuseas e vômitos e, por vezes, diarreia, com os sintomas gastrintestinais sendo percebidos principalmente em dosagens mais elevadas. A disfunção hepática, manifestada por níveis muito elevados de fosfatase alcalina no soro e icterícia branda, ocorre ocasionalmente, em especial nos pacientes com disfunção hepática preexistente.

Ciclofosfamida

O agente alquilante ciclofosfamida é um dos fármacos imunossupressores mais eficazes disponíveis. A ciclofosfamida destrói as células linfoides em proliferação (ver Capítulo 54), mas também parece alquilar o DNA e outras moléculas em algumas células em repouso. Observou-se que doses muito altas (p. ex., > 120 mg/kg por via intravenosa durante vários dias) podem induzir uma aparente tolerância específica a um novo antígeno quando o fármaco é administrado ao mesmo tempo ou pouco tempo depois do antígeno. Em doses menores, a ciclofosfamida tem sido efetiva contra distúrbios autoimunes (inclusive lúpus eritematoso sistêmico) e nos pacientes com anticorpos para o fator XIII adquiridos e síndromes hemorrágicas, anemia hemolítica autoimune, aplasia de células vermelhas puras induzida por anticorpo e granulomatose de Wegener.

O tratamento com grandes doses de ciclofosfamida comporta considerável risco de pancitopenia e de cistite hemorrágica, sendo, portanto, geralmente combinado com os procedimentos de salvamento de células-tronco (transplante). Embora a ciclofosfamida pareça induzir tolerância para a enxertia de medula ou de células imunes, sua utilização não impede a síndrome da doença do enxerto *versus* hospedeiro subsequente, a qual pode ser grave ou letal quando o doador exibe um cruzamento de histocompatibilidade ruim (apesar da imunossupressão intensa induzida por altas doses de ciclofosfamida).

Os outros efeitos colaterais da ciclofosfamida incluem náuseas, vômitos, toxicidade cardíaca e distúrbios eletrolíticos.

Leflunomida

A leflunomida é um pró-fármaco de um inibidor da síntese de pirimidina (em vez da síntese de purina). Ela é ativa por via oral, sendo que o metabolito ativo apresenta uma meia-vida longa de várias semanas. Dessa maneira, o fármaco deve ser iniciado com uma dose de ataque, mas pode ser fornecido uma vez ao dia depois de atingir o estado de equilíbrio. A leflunomida no momento está aprovada apenas para a artrite reumatoide, embora estudos estejam em andamento, combinando a leflunomida com o MMF para vários distúrbios cutâneos autoimunes e inflamatórios, bem como para a preservação de aloenxertos no transplante de órgãos sólidos. A leflunomida também parece (a partir de dados em murinos) ter atividade antiviral.

As toxicidades incluem elevação das enzimas hepáticas com algum risco de lesão hepática, comprometimento renal e efeitos teratogênicos. Uma frequência baixa de efeitos cardiovasculares (angina, taquicardia) foi reportada nos estudos clínicos da leflunomida.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um agente antimalárico com propriedades imunossupressoras. Acredita-se que ela suprima o processamento de antígeno intracelular e o carregamento de peptídeos nas moléculas MHC de classe II ao aumentar o pH dos compartimentos lisossomal e endossomal, diminuindo, assim, a ativação da célula T.

Por causa dessas atividades imunossupressoras, a hidroxicloroquina é usada para tratar alguns distúrbios autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Ela também tem sido utilizada para tratar e evitar a doença do enxerto *versus* hospedeiro depois do transplante de células-tronco alogênicas.

Outros agentes citotóxicos

Outros agentes citotóxicos, inclusive **vincristina**, **metotrexato** e **citarabina** (ver Capítulo 54), também possuem propriedades imunossupressoras. O metotrexato tem sido extensivamente utilizado na artrite reumatoide (ver Capítulo 36) e no tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro. Embora outros agentes possam ser usados para a imunossupressão, sua utilização não foi tão ampla quanto a dos antagonistas da purina, e suas indicações para a imunossupressão são menos definidas. O uso do metotrexato (que pode ser administrado por via oral) parece razoável nos pacientes com reações idiossincrásicas aos antagonistas da purina. O antibiótico dactinomicina também tem sido empregado com algum sucesso no momento da rejeição iminente do transplante renal. A vincristina parece ser bastante útil na púrpura trombocitopênica idiopática refratária à prednisona. O alcaloide da vinca correlato **vimblastina** mostrou evitar a desgranulação do mastócito *in vitro* ao se ligar com unidades de microtúbulos dentro da célula e evitar a liberação de histamina e outros compostos vasoativos.

A **pentostatina** é um inibidor da adenosina desaminase usado principalmente como agente antineoplásico para as malignidades linfoides, além de produzir uma linfopenia intensa. Atualmente, esse fármaco é utilizado com frequência para a doença do enxerto *versus* hospedeiro resistente a esteroide depois do transplante de células-tronco alogênicas, bem como nos regimes preparatórios antes de tais transplantes, de modo a fornecer imunossupressão intensa para evitar a rejeição do aloenxerto.

ANTICORPOS IMUNOSSUPRESSORES

O desenvolvimento da tecnologia do hibridoma por Milstein e Kohler em 1975 revolucionou o campo dos anticorpos e aumentou radicalmente a pureza e a especificidade dos anticorpos empregados na clínica e para exames diagnósticos no laboratório. Os hibridomas consistem em células formadoras de anticorpos fundidas com células de plasmocitoma imortais. As células híbridas que são estáveis e produzem o anticorpo necessário podem ser subclonadas para cultura em massa para a produção de anticorpos. As instalações de fermentação em grande escala atualmente são usadas para essa finalidade na indústria farmacêutica.

Mais recentemente, a biologia molecular tem sido empregada para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Bibliotecas combinatoriais de cDNAs que codificam as cadeias leve e pesada da imunoglobulina expressas nas superfícies de bacteriófagos são triadas contra antígenos purificados. O resultado é um fragmento de anticorpo com especificidade e alta afinidade pelo antígeno de interesse. Essa técnica tem sido utilizada para desenvolver anticorpos específicos para vírus (p. ex., HIV), proteínas bacterianas, antígenos tumorais e, até mesmo, citosinas. Diversos anticorpos desenvolvidos dessa maneira estão aprovados pela FDA para uso em seres humanos.

Outras técnicas de engenharia genética envolvem a produção de versões quiméricas e humanizadas de anticorpos monoclonais murinos, a fim de reduzir sua antigenicidade e aumentar a meia-vida do anticorpo no paciente. Os anticorpos murinos administrados como tais para pacientes humanos geram produção de anticorpos anticamundongo humanos (HAMAs, de *human antimouse antibodies*), que depuram as proteínas murinas originais com muita rapidez. A humanização envolve substituir a maior parte do anticorpo murino por regiões equivalentes humanas, enquanto mantém intactas apenas as regiões antígeno-específicas variáveis. Os anticorpos murino-humanos quiméricos possuem propriedades similares com substituição menos completa dos componentes murinos. A atual convenção de denominação para essas substâncias elaboradas utiliza o sufixo "-umabe" ou "-zumabe" para os anticorpos humanizados e "-imabe" ou "-ximabe" para os produtos quiméricos. Esses procedimentos têm sido bem-sucedidos na redução ou prevenção da produção de HAMA para muitos dos anticorpos discutidos adiante.

Anticorpos antilinfócito e antitimócito

Antissoros direcionados contra linfócitos têm sido preparados esporadicamente por mais de 100 anos. Com o advento do transplante de órgãos humanos como uma opção terapêutica, a globulina antilinfocitária heteróloga (ALG, de *heterologous antilymphocyte globulin*) assumiu nova importância. A ALG e a globulina antitimocitária (ATG, de *antithymocyte globulin*) atualmente estão em uso clínico em muitos centros médicos, principalmente em programas de transplante. O antissoro costuma ser obtido por imunização de cavalos, carneiros ou coelhos com células linfoides humanas.

A ALG age principalmente sobre pequenos linfócitos periféricos de longa vida que circulam entre o sangue e a linfa. Com a administração continuada, os linfócitos "timo-dependentes" (T)

originários dos folículos linfoides também ficam depletados, pois participam normalmente no *pool* recirculante. Em consequência da destruição ou inativação das células T, ocorre um comprometimento da hipersensibilidade retardada e da imunidade celular, enquanto a formação de anticorpos humorais permanece relativamente intacta. A ALG e a ATG são úteis para suprimir determinados compartimentos maiores (i.e., células T) do sistema imune e desempenham um papel definido no tratamento dos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea.

Os anticorpos monoclonais dirigidos contra proteínas específicas da superfície celular e proteínas solúveis como CD3, CD4, CD25, CD40, receptor de IL-2 e TNF-α (discutido adiante) influenciam de maneira muito mais seletiva a função de subgrupos da célula T. A elevada especificidade desses anticorpos melhora a seletividade e reduz a toxicidade da terapia, assim como altera o curso da doença em vários distúrbios autoimunes diferentes.

No tratamento de transplantes, a ALG e os anticorpos monoclonais podem ser utilizados na indução da imunossupressão, no tratamento da rejeição inicial e no tratamento da rejeição resistente a esteroide. Tem havido algum sucesso no uso da ALG e da ATG mais ciclosporina para a preparação dos receptores para o transplante de medula óssea. Nesse procedimento, o receptor é tratado com ALG ou ATG em grandes doses por 7 a 10 dias antes do transplante das células da medula óssea do doador. A ALG parece destruir as células T no enxerto de medula do doador, sendo reduzida a probabilidade de síndrome do enxerto *versus* hospedeiro grave.

Os efeitos colaterais da ALG são, em sua maioria, aqueles associados à injeção de uma proteína estranha. A dor local e o eritema frequentemente acontecem no sítio de injeção (hipersensibilidade do tipo III). Como o mecanismo de anticorpo humoral permanece ativo, os anticorpos reativos e precipitantes cutâneos podem ser formados contra a IgG não própria. Reações similares acontecem com os anticorpos monoclonais de origem murina, e também foram descritas reações creditadas à liberação de citosinas por células T e monócitos.

Reações anafiláticas e da doença do soro à ALG e a anticorpos monoclonais murinos têm sido observadas e, em geral, requerem a cessação da terapia. Os complexos de anticorpos do hospedeiro com a ALG equina podem precipitar e se localizar nos glomérulos dos rins. A incidência de linfoma, bem como de outras formas de câncer, é aumentada nos pacientes de transplante renal. Parece provável que parte do risco aumentado de câncer se relacione com a supressão de um sistema de defesa normalmente potente contra vírus oncogênicos ou células transformadas. Acredita-se que a preponderância de linfoma nesses casos de câncer esteja relacionada com a concorrência da imunossupressão crônica com baixo nível crônico de proliferação de linfócitos.

Muromonabe-CD3

Os anticorpos monoclonais contra proteínas de superfície da célula T estão sendo cada vez mais utilizados na clínica para os distúrbios autoimunes e nos quadros de transplante. Estudos clínicos demonstraram que o anticorpo monoclonal murino muromonabe-CD3 (OKT3) dirigido contra a molécula CD3 na superfície das células T humanas pode ser útil no tratamento da rejeição do transplante renal. *In vitro*, o muromonabe-CD3 bloqueia a morte pelas células T citotóxicas humanas e várias outras funções da célula T. Em um estudo multicêntrico randomizado prospectivo com transplantes renais cadavéricos, o uso do muromonabe-CD3 (com doses menores de esteroides ou de outros fármacos imunossupressores) provou ser mais efetivo na reversão da rejeição aguda que aconteceu com o tratamento de esteroides convencional. O muromonabe-CD3 está aprovado para o tratamento da rejeição aguda do aloenxerto renal e da rejeição aguda e esteroide-resistente de transplantes cardíacos e hepáticos. Muitos anticorpos monoclonais dirigidos contra marcadores de superfície nos linfócitos estão aprovados para determinadas indicações (ver reação de anticorpo monoclonal adiante), enquanto outros se encontram em vários estágios de desenvolvimento.

Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Uma conduta diferente para a imunomodulação consiste no uso intravenoso de imunoglobulina humana policlonal. Essa preparação de imunoglobulina (comumente IgG) é feita a partir de *pools* de milhares de doadores saudáveis, sendo que nenhum antígeno específico único constitui o alvo do "anticorpo terapêutico". Em vez disso, espera-se que o *pool* de anticorpos diferentes venha a apresentar um efeito normalizador sobre a rede imune do paciente.

A IGIV em doses altas (2 g/kg) mostrou ser efetiva em diversas aplicações distintas, variando desde as deficiências de imunoglobulina a distúrbios autoimunes, doença pelo HIV e transplante de medula óssea. Nos pacientes com doença de Kawasaki, demonstrou-se que a IGIV é segura e efetiva, reduzindo a inflamação sistêmica e evitando os aneurismas de artéria coronária. Ela também produziu boas respostas clínicas no lúpus eritematoso sistêmico e na púrpura trombocitopênica idiopática refratária. Os possíveis mecanismos de ação da IGIV incluem redução das células T auxiliadoras, diminuição na produção espontânea de imunoglobulina, bloqueio do receptor Fc, aumento do catabolismo de anticorpos e interações idiotípicas/anti-idiotípicas com "anticorpos patológicos". Embora seu mecanismo exato de ação ainda seja desconhecido, a IGIV traz benefícios clínicos inegáveis para muitos pacientes com diversas síndromes imunes.

Microdose de imunoglobulina $Rh_o(D)$

Um dos primeiros avanços importantes na imunofarmacologia foi o desenvolvimento de uma técnica para evitar a doença hemolítica do Rh do neonato. A técnica baseia-se na observação de que uma resposta de anticorpos *primária* a um antígeno não próprio pode ser bloqueada quando o anticorpo específico para aquele antígeno é administrado passivamente no momento de exposição ao antígeno. A imunoglobulina $Rh_o(D)$ é uma solução concentrada (15%) de IgG humana contendo um título mais elevado de anticorpos contra o antígeno $Rh_o(D)$ do eritrócito.

A sensibilização de mães Rh-negativas ao antígeno D costuma acontecer no momento do nascimento de um lactente $Rh_o(D)$-positivo ou D^u-positivo, quando os eritrócitos fetais extravasam para dentro da corrente sanguínea da mãe. A sensibilização também poderia ocorrer ocasionalmente com abortos ou gestações ectópicas. Nas gestações subsequentes, o anticorpo materno contra as células Rh-positivas é transferido para o feto durante o terceiro trimestre, levando ao desenvolvimento da eritroblastose fetal (doença hemolítica do recém-nascido).

Quando uma injeção de anticorpo $Rh_o(D)$ é administrada para a mãe dentro de 24 a 72 horas depois do nascimento de um lactente Rh-positivo, a própria resposta de anticorpos da mãe às células $Rh_o(D)$-positivas estranhas é suprimida, pois os eritrócitos do lactente são depurados da circulação antes que a mãe possa gerar uma resposta de células B contra

Rh_o(D). Portanto, ela não possui células B de memória que possam ser ativadas nas gestações subsequentes por um feto Rh_o(D)-positivo.

Quando a mãe foi tratada dessa maneira, a doença hemolítica Rh do recém-nascido não foi observada nas gestações subsequentes. Para que esse tratamento profilático seja bem-sucedido, a mãe deve ser Rh_o(D)-negativa e D^u-negativa e não deve ter sido imunizada antes para o fator Rh_o(D). O tratamento também costuma ser aconselhado para mães Rh-negativas antes do parto, com 26 a 28 semanas de gestação, as quais tiveram sangramentos, gestações ectópicas ou abortos, quando o tipo sanguíneo do feto é desconhecido. ***Nota**: a imunoglobulina Rh_o(D) é administrada para a mãe e não deve ser fornecida ao lactente.*

A dose usual de imunoglobulina Rh_o(D) é de 2 mL por via intramuscular, contendo cerca de 300 mcg de IgG anti-Rh_o(D). As reações adversas são raras e consistem em desconforto local no local da injeção ou, raramente, uma elevação discreta da temperatura.

Imunoglobulinas hiperimunes

As imunoglobulinas hiperimunes são preparações de IGIV feitas a partir de *pools* de doadores humanos ou animais selecionados com altos títulos de anticorpos contra determinados antígenos de interesse, como vírus ou toxinas (ver também Apêndice I). Diversas IGIVs hiperimunes estão disponíveis para o tratamento de vírus sincicial respiratório, citomegalovírus, varicela zoster, herpesvírus humano 3, vírus da hepatite B, raiva, tétano e *overdose* de digoxina. A administração intravenosa de globulinas hiperimunes constitui uma transferência passiva de altos títulos de anticorpos que reduzem o risco ou a gravidade da infecção. A globulina hiperimune para a raiva é injetada ao redor da ferida e administrada por via intramuscular. A globulina hiperimune para o tétano é administrada por via intravenosa quando indicada para a profilaxia. As globulinas hiperimunes para cascavéis e para a cobra coral (antivenenos) são de origem equina ou ovina e são efetivas para as cascavéis das Américas do Norte e do Sul e algumas cobras corais (mas não para a cobra coral do Arizona). Os antivenenos equinos e ovinos estão disponíveis para os envenenamentos por cascavéis, mas somente o antiveneno equino está disponível para a picada da cobra coral. O antiveneno ovino é uma preparação Fab e é menos imunogênico que os antivenenos IgG equinos totais, porém possui a capacidade de neutralizar o veneno da cascavel.

ANTICORPOS MONOCLONAIS (MABS)

Os recentes avanços na capacidade de manipular os genes das imunoglobulinas resultaram no desenvolvimento de uma ampla gama de anticorpos monoclonais (MABs, de *monoclonal antibodies*) humanizados e quiméricos direcionados contra alvos terapêuticos. Os únicos elementos murinos dos MABs humanizados são as regiões determinantes da complementaridade nos domínios variáveis das cadeias pesada e leve da imunoglobulina. Essas regiões são responsáveis principalmente pela capacidade de ligação ao antígeno dos anticorpos. Comumente, os anticorpos quiméricos contêm regiões variáveis murinas de ligação ao antígeno e regiões constantes humanas. A seguir, são mostradas breves discussões sobre os anticorpos fabricados que foram aprovados pela FDA.

Anticorpos monoclonais antitumorais

O alentuzumabe é uma IgG_1 humanizada com uma cadeia kappa que se liga ao CD52 encontrado em linfócitos T e B normais e malignos, células NK, monócitos, macrófagos e uma pequena população de granulócitos. Atualmente, o alentuzumabe está aprovado para o tratamento da leucemia linfocítica crônica de células B em pacientes que foram tratados com agentes alquilantes e que não obtiveram sucesso com a terapia com fludarabina. O alentuzumabe parece depletar as células leucêmicas e normais pela lise direta dependente de anticorpo. Os pacientes que recebem esse anticorpo se tornam linfopênicos, podendo também se tornar neutropênicos, anêmicos e trombocitopênicos. Em consequência disso, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para infecções oportunistas e para a toxicidade hematológica.

O **bevacizumabe** é um MAB IgG_1 humanizado que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) e inibe a ligação do VEGF a seu receptor, em especial nas células endoteliais. É um fármaco antiangiogênico que mostrou inibir o crescimento dos vasos (angiogênese) nos tumores. Ele está aprovado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático isoladamente ou em combinação com a quimioterapia com base em 5-FU. Ele também está aprovado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, glioblastoma multiforme que tenha progredido depois do tratamento prévio e câncer de rim metastático quando usado com interferona-α. Como o bevacizumabe é antiangiogênico, ele não deve ser administrado até que os pacientes se curem da cirurgia. Os pacientes que recebem o fármaco devem ser observados para hemorragia, perfurações gastrintestinais e problemas de cura da ferida. O bevacizumabe também tem sido utilizado fora das indicações da bula por injeção intravítrea, para retardar a progressão da degeneração macular neovascular (ver ranibizumabe em Outros Anticorpos Monoclonais, a seguir).

O **cetuximabe** é um MAB humano-camundongo quimérico que visa o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*). A ligação do cetuximabe ao EGFR inibe o crescimento da célula tumoral por diversos mecanismos, inclusive as diminuições na atividade da cinase, na atividade da metaloproteinase da matriz e na produção do fator de crescimento, além da apoptose aumentada. Ele está indicado para uso nos pacientes com câncer colorretal metastático EGFR-positivo e, com a radioterapia, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O cetuximabe pode ser administrado em combinação com a irinotecana ou isoladamente em pacientes que não conseguem tolerar a irinotecana. Os HAMAs são gerados por cerca de 4% dos pacientes tratados com cetuximabe.

O **ofatumumabe** é um MAB IgG_1 humano direcionado contra um epítopo diferente no CD20 que o rituximabe. Ele está aprovado para os pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) que são refratários à fludarabina e ao alentuzumabe. O ofatumumabe liga-se a todas as células B, inclusive a B-LLC. Acredita-se que ele lise as células B-LLC na presença de complemento e medeie a citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Há um leve risco de reativação do vírus na hepatite B nos pacientes que recebem ofatumumabe.

O **panitumumabe** é um MAB IgG_2 com cadeia leve kappa totalmente humano. Ele está aprovado para o tratamento do carcinoma colorretal metastático que expressa o EGFR com a progressão da doença durante ou após os regimes quimioterápicos contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecana. O panitumumabe liga-se ao EGFR (similar ao cetuximabe), impedindo que o fator de crescimento epidérmico se ligue a seu receptor e evitando a autofosforilação induzida pelo ligante e

a ativação de cinases associadas ao receptor. Ele inibe o crescimento celular, induz a apoptose, diminui a produção de fator de crescimento vascular e suprime a internalização do EGFR. Embora algumas toxicidades dermatológicas e relacionadas com a infusão tenham sido observadas após a infusão do panitumumabe, a nítida vantagem sobre o cetuximabe é que o panitumumabe é totalmente humano e, portanto, não produz HAMAs. Este é o primeiro MAB aprovado pela FDA produzido a partir do camundongo transgênico que expressa os *loci* do gene da imunoglobulina humana.

O **rituximabe** é uma IgG_1 monoclonal quimérica murina-humana (Fc humano) que se liga à molécula CD20 em linfócitos B normais e malignos e que está aprovada para a terapia de pacientes com linfoma não Hodgkin de células B foliculares ou de baixo grau e leucemia linfocítica crônica. O fármaco também está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide em combinação com o metotrexato nos pacientes para os quais a terapia anti-TNF-α tenha fracassado. O mecanismo de ação inclui a lise mediada por complemento, a citotoxicidade celular dependente de anticorpo e a indução da apoptose nas células do linfoma maligno. No linfoma, esse fármaco parece ser sinérgico com a quimioterapia (p. ex., fludarabina, CHOP, ver Capítulo 54). Relatos recentes indicam que o rituximabe também pode ser muito útil nas doenças autoimunes como a esclerose múltipla e o lúpus eritematoso sistêmico.

O **trastuzumabe** é um MAB humanizado derivado do DNA recombinante que se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano HER-2/*neu*. Esse anticorpo impede que o ligante natural se ligue e infrarregula o receptor. O trastuzumabe está aprovado para o tratamento de tumores HER-2/*neu*-positivos em pacientes com câncer de mama e naqueles com adenocarcinoma da junção gastresofágica ou gástrico metastático. Como um agente isolado, ele induz a remissão em cerca de 15 a 20% dos casos de câncer de mama; em combinação com a quimioterapia, ele aumenta as taxas de resposta e a duração, bem como a sobrevida em um ano. O trastuzumabe está sob pesquisa para outros tumores que expressam o HER-2/*neu* (ver Capítulo 54).

Anticorpos monoclonais utilizados para liberar isótopos para tumores

O arcitumomabe é um fragmento Fab murino oriundo de um anticorpo antiantígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*) marcado com tecnécio 99m (^{99m}Tc) que é usado para a realização de exames de imagem nos pacientes com carcinoma colorretal metastático (imunocintilografia) para determinar a extensão da doença. O CEA frequentemente está suprarregulado no tumor em pacientes com carcinomas gastrintestinais. A utilização do fragmento Fab diminui a imunogenicidade do agente, de modo que ele pode ser administrado mais de uma vez; os MABs murinos intactos gerariam o HAMA mais intenso.

O **capromabe pendetida** é um MAB murino para o antígeno de membrana específico para a próstata. Ele é acoplado a um isótopo do índio (^{111}In) e é utilizado em imunocintilografia para os pacientes com câncer de próstata confirmado por biópsia e após prostatectomia nos pacientes com nível de anticorpo próstata-específico crescente para determinar a extensão da doença.

O **ibritumomabe tiuxetana** é um MAB murino anti-CD20 marcado com o isótopo do ítrio (^{90}Y) ou com ^{111}In. A radiação do isótopo acoplado ao anticorpo proporciona a principal atividade antitumoral. O ibritumomabe está aprovado para uso em pacientes com linfoma não Hodgkin de células B ou folicular de baixo grau e refratário, incluindo pacientes com doença folicular refratária ao rituximabe. O fármaco é usado em conjunto com o rituximabe em um regime terapêutico de duas etapas.

O **tositumomabe** é outro MAB anti-CD20 e forma complexo com o iodo 131 (^{131}I). O fármaco é usado na terapia de duas etapas nos pacientes com linfoma não Hodgkin folicular CD20-positivo cuja doença é refratária ao rituximabe e à quimioterapia preconizada. As toxicidades são similares àquelas para o ibritumomabe e incluem as citopenias graves como a trombocitopenia e a neutropenia. O tositumomabe não deve ser administrado para pacientes com envolvimento da medula óssea maior que 25%.

Anticorpos monoclonais utilizados como imunossupressores fármacos anti-inflamatórios

A. MABs Anti-TNF-α

Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe são anticorpos que se ligam ao TNF-α, uma citosina pró-inflamatória importante na artrite reumatoide e em doenças inflamatórias similares (ver Capítulo 36). O impedimento do TNF-α de se ligar aos receptores de TNF nas células inflamatórias resulta na supressão das citosinas inflamatórias a jusante, como IL-1 e IL-6, e das moléculas de adesão envolvidas na ativação e na migração do leucócito. Um risco aumentado de infecção ou de reativação do *M. tuberculosis*, do vírus da hepatite B e de fungos sistêmicos invasivos é comum para cada um desses MABs anti-TNF. Os pacientes também podem apresentar risco aumentado para malignidades, inclusive linfoma.

O **adalimumabe** é uma IgG_1 totalmente humana aprovada para uso em pacientes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite ancilosante, doença de Crohn e psoríase em placa. Como as outras substâncias biológicas anti-TNF-α, o adalimumabe bloqueia a interação do TNF-α com os receptores de TNF nas superfícies celulares; ele não se liga ao TNF-β. O adalimumabe lisa as células que expressam o TNF-α na presença de complemento. Estudos farmacodinâmicos mostraram que a administração de adalimumabe reduziu os níveis de proteína C reativa, da velocidade de hemossedimentação, da IL-6 sérica e das metaloproteinases da matriz MMP-1 e MMP-3.

O **certolizumabe pegol** é um fragmento Fab humanizado recombinante que se liga ao TNF-α. Ele está acoplado a um polietilenoglicol de 40 kDa. O certolizumabe neutraliza a atividade do TNF-α solúvel e associado à membrana sem lisar as células. Ele está indicado para pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide.

O **etanercepte** é uma proteína de fusão dimérica composta de regiões constantes da IgG_1 humana fundidas ao receptor de TNF. Ele liga-se tanto ao TNF-α quanto ao TNF-β e parece ter efeitos similares àqueles do adalimumabe e do infliximabe, ou seja, a inibição da inflamação mediada por TNF-α, mas sua meia-vida é mais curta devido a sua forma física (proteína de fusão) e via de injeção (subcutânea, duas vezes por semana). O etanercepte está aprovado para artrite reumatoide em adultos, artrite idiopática juvenil poliarticular, espondilite ancilosante e artrite psoriática. Ele pode ser utilizado em combinação com o metotrexato em alguns pacientes com artrite.

O **golimumabe** é um MAB IgG humano que também se liga ao TNF-α solúvel e associado à membrana. Trata-se de uma

IgG_1 humana intacta e que, como o certolizumabe pegol, não lisa as células que expressam TNF-α associado à membrana. Ele está indicado para pacientes com artrite reumatoide, espondilite anciloSante e artrite psoriática. O golimumabe apresenta a vantagem da meia-vida aumentada, de modo que as injeções subcutâneas podem ser administradas apenas uma vez por mês.

O **infliximabe** é um MAB IgG_1 murino-humano quimérico que possui regiões constantes (Fc) humanas e regiões variáveis murinas. Ele é administrado por via intravenosa, porém apresenta a mesma atividade anti-TNF-α que o adalimumabe e o etanercepte. Atualmente, está aprovado para uso nos casos de doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatoide, espondilite ancilosante, psoríase em placa e artrite psoriática.

B. Abatacepte

O abatacepte é uma proteína de fusão recombinante composta do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) fundido aos domínios de dobra CH_2 e CH_3 da IgG_1 humana. O CTLA-4 libera um sinal inibitório para as células T e se liga mais intensamente ao CD80/86 que ao CD28 (Figura 55-7). Essa proteína de fusão bloqueia a ativação das células T ao se ligar ao CD80 ou ao CD86, de modo que o CD28 nas células T não pode se ligar e estimular a célula T, levando à liberação de citosina. O abatacepte está aprovado para pacientes com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil. Os pacientes não devem receber outros fármacos anti-TNF ou anacinra enquanto estão sendo medicados com abatacepte. Da mesma forma que ocorre com os agentes monoclonais anti-TNF, os pacientes devem ser triados para infecção tuberculosa latente antes do início da administração do abatacepte.

C. Alefacepte

O alefacepte é uma proteína fabricada que consiste da porção de ligação de CD2 do antígeno 3 associado à função do leucócito (LFA-3, de *leukocyte-function-associated antigen-3*) fundida com uma região Fc da IgG_1 humana (dobra, CH_2 e CH_3). O fármaco está aprovado para o tratamento da psoríase em placa. Ele inibe a ativação das células T ao se ligar com a CD2 da superfície celular, inibindo a interação CD2/LFA-3 normal (Figura 55-7). O tratamento dos pacientes com alefacepte também resulta em uma redução da quantidade total de células T circulantes, dose-dependente, em especial dos subgrupos efetores de memória CD8 e CD4 que predominam nas placas de psoríase. As contagens de células T periféricas dos pacientes que recebem alefacepte devem ser monitoradas, e o fármaco deve ser interrompido quando os níveis de linfócitos CD4 diminuem para menos de 250 células/μL.

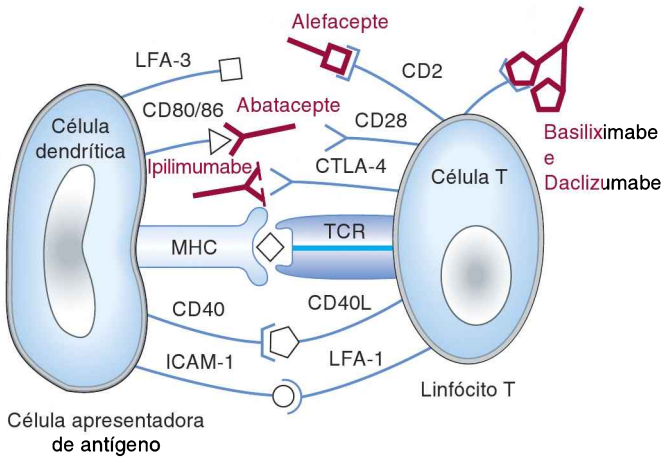


FIGURA 55-7 Ações de alguns anticorpos monoclonais (*mostrados em vermelho*). A proteína de fusão CTLA-4-IgFc (CTLA-4-Ig, abatacepte) liga-se ao CD80/86 em DC e inibe a estimulação concomitante da célula T. O alefacepte inibe a ativação das células T ao bloquear a interação de LFA-3 e CD2. O basiliximabe e o daclizumabe impedem a IL-2 de se ligar ao receptor de IL-2 (CD25) nas células T, evitando a ativação; o CD25 também é importante para a sobrevida das células T reguladoras. A ativação da célula T pode ser sustentada ou restaurada quando a interação do CTLA-4 com o CD80/86 é bloqueada ao se empregar um anticorpo anti-CTLA-4 (ipilimumabe, atualmente em estudos clínicos de fase 3); o ipilimumabe inibe a sinalização do CTLA-4 e prolonga a ativação.

D. Basiliximabe e daclizumabe

O basiliximabe é uma IgG_1 murina-humana quimérica que se liga ao CD25, o receptor de cadeia α da IL-2 nos linfócitos ativados. O daclizumabe é uma IgG_1 humanizada que também se liga à subunidade α do receptor de IL-2. Ambos os agentes funcionam como antagonistas da IL-2, impedindo que a IL-2 se ligue aos linfócitos ativados, sendo, por conseguinte, imunossupressores. Eles estão indicados para a profilaxia da rejeição de órgãos aguda nos pacientes de transplante renal, podendo ser usados como parte de um regime imunossupressor que também inclui glicocorticoides e ciclosporina A.

E. Natalizumabe

O natalizumabe é um MAB IgG4 humanizado que se liga à subunidade α4 das integrinas α4β1 e α4β7 expressas nas superfícies de todos os leucócitos, com exceção dos neutrófilos, e inibe a adesão de leucócitos mediada por α4 a seu receptor cognato. Ele está indicado para pacientes com esclerose múltipla e doença de Crohn que não toleraram ou que apresentaram respostas inadequadas aos tratamentos convencionais.

F. Omalizumabe

O omalizumabe é um MAB humanizado recombinante anti-IgE aprovado para o tratamento da asma alérgica em adultos e adolescentes cujos sintomas são refratários aos corticosteroides inalados (ver Capítulo 20). O anticorpo bloqueia a ligação da IgE com o receptor Fcε de alta afinidade nos basófilos e mastócitos, o que suprime a liberação de mediadores de alergia do tipo I mediada por IgE, como a histamina e os leucotrienos. Os níveis séricos totais de IgE podem permanecer elevados nos pacientes por até um ano depois da administração desse anticorpo.

G. Tocilizumabe

O tocilizumabe é a IgG_1 humanizada recombinante que se liga aos receptores de IL-6 solúvel e associados à membrana. Esse MAB inibe a sinalização mediada pela IL-6 em linfócitos, suprimindo os processos inflamatórios. Ele está indicado para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide que são refratários a outras substâncias biológicas anti-TNF-α. O tocilizumabe pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença. Os pacientes que recebem tocilizumabe apresentam o mesmo risco aumentado de infecção que aqueles que recebem MABs anti-TNF-α.

H. Ustecinumabe

O ustecinumabe é um MAB IgG_1 humano que se liga à subunidade p40 das citosinas IL-12 e IL-23. Ele impede que a IL-12

e a IL-23 se liguem a seus receptores, inibindo, por conseguinte, a sinalização nos linfócitos mediada por receptor. O ustecinumabe está indicado para os pacientes com psoríase em placas moderada a grave. A vantagem desse MAB em relação aos outros fármacos anti-TNF-α para a psoríase é a melhora mais rápida e mais duradoura nos sintomas, juntamente com a dosagem menos frequente.

Outros anticorpos monoclonais

O **abciximabe** é um fragmento Fab de um MAB murino-humano que se liga ao receptor GPIIb/IIIa da integrina nas plaquetas ativadas e inibe a ligação do fibrinogênio, do fator de von Willebrand e de outras moléculas de adesão às plaquetas ativadas, evitando, assim, sua agregação. Ele está indicado como auxiliar na intervenção coronariana percutânea para a prevenção de complicações isquêmicas cardíacas. Ver o Capítulo 34 para detalhes adicionais.

O **denosumabe** é um MAB IgG_2 humano específico para o RANKL humano (receptor ativador do ligante kappa-B do fator nuclear, de *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). Ao se ligar ao RANKL, ele inibe a maturação dos osteoclastos, as células responsáveis pela reabsorção óssea. O denosumabe está indicado para o tratamento de mulheres na pós-menopausa e com osteoporose que apresentam alto risco de fratura. Antes do início da administração, as pacientes devem ser avaliadas para se certificar de que não estejam hipocalcêmicas. Durante o tratamento, as pacientes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D.

O **eculizumabe** é um MAB IgG humanizado que se liga ao componente do complemento C5, inibindo sua clivagem em C5a e C5b, evitando assim a atividade lítica terminal formadora de poro do complemento. Esse MAB está aprovado para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (PNH, de *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) e reduz dramaticamente a necessidade de transfusões de eritrócitos. Ele evita os sintomas da PNH de anemia, fadiga, trombose e hemoglobinemia ao inibir a hemólise intravascular decorrente da lise eritrocitária. Os médicos devem estar cientes do risco aumentado de infecção meningocócica nos pacientes que recebem esse MAB anti-C5.

O **palivizumabe** é um MAB que se liga à proteína de fusão do vírus sincicial respiratório, impedindo a infecção nas células sensíveis das vias respiratórias. Ele é empregado em neonatos em risco para essa infecção viral e reduz a frequência da infecção e da hospitalização em aproximadamente 50% (ver Capítulo 49).

O **ranibizumabe** é um Fab de IgG_1 humana recombinante que se liga ao VEGF-A. Ele previne a formação de novos vasos sanguíneos ao impedir que o VEGF se ligue a seu receptor. O ranibizumabe é marcado para a injeção intravítrea nos pacientes com degeneração macular neovascular relacionada com a idade e com turvação ou perda da visão súbita secundária ao edema macular após a oclusão da veia retiniana. O **pegaptanibe** é um oligonucleotídeo peguilado que se liga ao VEGF extracelular e também é administrado por injeção intravítrea para retardar a degeneração macular.

■ INDICAÇÕES CLÍNICAS DOS FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES

Os fármacos imunossupressores costumam ser utilizados em duas circunstâncias clínicas: transplante e distúrbios autoimunes. Os fármacos empregados diferem um pouco para os distúrbios específicos a serem tratados (ver agentes específicos e Tabela 55-1), assim como acontece com os esquemas de administração. Como os distúrbios autoimunes são muito complexos, os esquemas de tratamento ótimos ainda precisam ser estabelecidos em muitas situações clínicas.

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E DE MEDULA ÓSSEA

No transplante de órgãos, há necessidade de tipagem tecidual — com base na comparação da histocompatibilidade entre o doador e o receptor com o sistema de haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*). A rigorosa adequação da histocompatibilidade reduz a probabilidade de rejeição do enxerto e também pode reduzir a necessidade de terapia imunossupressora intensiva. Antes do transplante, os pacientes podem receber um regime imunossupressor, inclusive globulina antitimócito, muromonabe-CD3, daclizumabe ou basiliximabe. Quatro tipos de rejeição podem acontecer em um receptor de transplante de órgãos sólidos: **hiperaguda**, **acelerada**, **aguda** e **crônica**. A rejeição hiperaguda deve-se aos anticorpos pré-formados contra o órgão doador, como os anticorpos anti-grupo sanguíneo. Essa rejeição acontece dentro de horas do transplante e não pode ser interrompida com fármacos imunossupressores. Ela resulta em necrose e falência do órgão transplantado. A rejeição acelerada é mediada por anticorpos e células T, sendo que também não pode ser interrompida por fármacos imunossupressores. A rejeição aguda de um órgão acontece dentro de dias a meses e envolve principalmente a imunidade celular. A reversão da rejeição aguda costuma ser possível com fármacos imunossupressores gerais, como azatioprina, MMF, ciclosporina, tacrolimo, glicocorticoides, ciclofosfamida, metotrexato e sirolimo. Recentemente, agentes biológicos como os MABs anti-CD3 têm sido usados para conter a rejeição aguda. Em geral, a rejeição crônica ocorre meses ou mesmo anos depois do transplante. Ela se caracteriza por espessamento e fibrose da vasculatura do órgão transplantado, envolvendo tanto a imunidade celular quanto a humoral. A rejeição crônica é tratada com os mesmos fármacos utilizados para a rejeição aguda.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas é um tratamento bem estabelecido para muitas doenças malignas e não malignas. Um doador HLA-compatível, habitualmente um membro da família, é localizado, o paciente é condicionado com quimioterapia em dose alta ou radioterapia, e, em seguida, são infundidas as células-tronco doadoras. O regime de condicionamento é utilizado não somente para matar as células cancerosas no caso da doença maligna, como também para suprimir totalmente o sistema imune, de modo que o paciente não rejeite as células-tronco doadoras. À medida que as contagens sanguíneas do paciente se recuperam (depois da redução pelo regime de condicionamento), elas desenvolvem um novo sistema imune, criado a partir das células-tronco doadoras. A rejeição dessas células-tronco é incomum, podendo ser tratada apenas pela infusão de mais células-tronco originárias do doador.

Contudo, a doença do enxerto *versus* hospedeiro é muito comum, ocorrendo na maioria dos pacientes que recebem um transplante alogênico. Essa doença ocorre quando as células T do doador falham em reconhecer a pele, o fígado e o intestino

(geralmente) do paciente como próprias e atacam esses tecidos. Embora os pacientes recebam terapia imunossupressora (ciclosporina, metotrexato e outros) no início do curso do transplante para ajudar a evitar esse desenvolvimento, ele ocorre com frequência, apesar de tais fármacos. A doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda ocorre dentro dos primeiros 100 dias e, em geral, se manifesta como um exantema cutâneo, diarreia grave ou hepatotoxicidade. Fármacos adicionais são acrescentados, começando invariavelmente com corticosteroides em doses altas e adicionando fármacos como MMF, sirolimo, tacrolimo, daclizumabe e outros, com taxas de sucesso variáveis. Em geral, os pacientes progridem para a doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica (depois de 100 dias) e requerem terapia por períodos variáveis depois disso. Diferente dos pacientes de transplante de órgão sólido, no entanto, muitos pacientes de transplante de células-tronco são capazes de interromper mais adiante a administração dos fármacos imunossupressores quando a doença do enxerto *versus* hospedeiro resolve (comumente em 1 a 2 anos depois de seu transplante).

DISTÚRBIOS AUTOIMUNES

A eficácia dos fármacos imunossupressores nos distúrbios autoimunes varia muito. Apesar disso, com a terapia imunossupressora, as remissões podem ser obtidas em muitos casos de anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, diabetes tipo 1, tireoidite de Hashimoto e arterite temporal. A melhora também costuma ser observada nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite aguda, inibidores (anticorpos) do fator VIII adquiridos, artrite reumatoide, miopatia inflamatória, esclerodermia e outros determinados estados autoimunes.

A terapia imunossupressora é utilizada na asma grave crônica, onde a ciclosporina costuma ser eficaz e o sirolimo constitui outra alternativa. O omalizumabe (anticorpo anti-IgE) foi aprovado para o tratamento da asma grave (ver seção anterior). O tacrolimo atualmente está sob pesquisa clínica para o tratamento da hepatite ativa crônica autoimune e da esclerose múltipla, onde a IFN-β possui um papel definido.

TERAPIA DE IMUNOMODULAÇÃO

O desenvolvimento de agentes que modulam a resposta imune em vez de suprimi-la transformou-se em uma área importante da farmacologia. A justificativa para essa conduta é que certos medicamentos podem aumentar a responsividade imune dos pacientes portadores de imunodeficiência seletiva ou generalizada. Os principais usos potenciais se dão em distúrbios de imunodeficiência, doenças infecciosas crônicas e câncer. A epidemia da Aids aumentou muito o interesse no desenvolvimento de medicamentos imunomoduladores mais efetivos.

Citosinas

As citosinas constituem um grupo grande e heterogêneo de proteínas com funções diversas. Algumas são proteínas imunorreguladoras sintetizadas dentro das células linforreticulares e desempenham inúmeros papéis de interação na função do sistema imune e no controle da hematopoiese. As citosinas que foram claramente identificadas estão resumidas na Tabela 55-2. Na maioria dos casos, as citosinas medeiam seus efeitos

TABELA 55-2 As citosinas

Citosina	Propriedades
Interferona-α (IFN-α)	Antiviral, oncostático, ativa as células NK
Interferona-β (IFN-β)	Antiviral, oncostático, ativa as células NK
Interferona-γ (IFN-γ)	Antiviral, oncostático, secretado por e ativa ou suprarregula células TH1, células NK, CTLs e macrófagos
Interleucina-1 (IL-1)	Ativação da célula T, proliferação e diferenciação da célula B
Interleucina-2 (IL-2)	Proliferação da célula T, TH1 e NK, ativação da célula LAK
Interleucina-3 (IL-3)	Proliferação e diferenciação do precursor hematopoiético
Interleucina-4 (IL-4)	Ativação de TH2 e CTL, proliferação da célula B
Interleucina-5 (IL-5)	Proliferação do eosinófilo, proliferação e diferenciação da célula B
Interleucina-6 (IL-6)	Proliferação de HCF, TH2, CTL e célula B
Interleucina-7 (IL-7)	Proliferação de CTL, NK, LAK e célula B, estimulação do precursor tímico
Interleucina-8 (IL-8)	Quimiotaxia do neutrófilo, pró-inflamatório
Interleucina-9 (IL-9)	Proliferação da célula T
Interleucina-10 (IL-10)	Supressão da TH1, ativação da CTL, proliferação da célula B
Interleucina-11 (IL-11)	Proliferação do megacariócito, diferenciação da célula B
Interleucina-12 (IL-12)	Proliferação e ativação de TH1 e CTL
Interleucina-13 (IL-13)	Modulação da função do macrófago, proliferação da célula B
Interleucina-14 (IL-14)	Proliferação e diferenciação da célula B
Interleucina-15 (IL-15)	Ativação de TH1, CTL e NK/LAK, expansão de *pools* de memória da célula T
Interleucina-16 (IL-16)	Quimiotaxia do linfócito T, suprime a replicação do HIV
Interleucina-17 (IL-17)	Produção de citosina pela célula do estroma
Interleucina-18 (IL-18)	Induz as respostas TH1
Interleucina-19 (IL-19)	Pró-inflamatório
Interleucina-20 (IL-20)	Promove a diferenciação cutânea
Interleucina-21 (IL-21)	Promove a proliferação das células T ativadas, maturação das células NK
Interleucina-22 (IL-22)	'Regulador das células TH2
Interleucina-23 (IL-23)	Promove a proliferação das células de memória TH1
Interleucina-24 (IL-24)	Induz a apoptose tumoral, induz as respostas TH1
Interleucina-27 (IL-27)	Estimula as células CD4 puras a produzir IFN-γ
Interleucina-28 e -29 (IL-28, IL-29)	Antiviral, propriedades semelhantes à interferona
Interleucina-30 (IL-30)	Subunidade p28 da IL-27
Interleucina-31 (IL-31)	Contribui para hipersensibilidades do tipo I e respostas TH2
Interleucina-32 (IL-32)	Envolvida na inflamação
Interleucina-34 (IL-34)	Estimula a proliferação do monócito por meio do receptor CSF-1 (CSF-1R)
Interleucina-35 (IL-35)	Induz as células T reguladoras (iT_R35)

(*continua*)

TABELA 55-2 As citosinas (*continuação*)

Citosina	Propriedades
Fator α de necrose tumoral (TNF-α)	Oncostático, ativação do macrófago, pró-inflamatório
Fator β de necrose tumoral (TNF-β)	Oncostático, pró-inflamatório, quimiotáxico
Fator estimulador de colônia de granulócito	Produção de granulócito
Fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago	Granulócito, monócito, produção de eosinófilo
Fator estimulador de colônia de macrófago	Produção de monócito, ativação
Eritropoietina (epoietina, EPO)	Produção de eritrócitos
Trombopoietina (TPO)	Produção de plaquetas

HCF, cofator hematopoiético, de *hematopoietic cofactor*; LAK, célula destruidora ativada por linfocina, de *lymphokine-activated killer cell*.

Nota: muitas atividades da interleucina sobrepõem-se e são influenciadas umas pelas outras.

por receptores em células-alvo relevantes e parecem atuar de uma maneira similar ao mecanismo de ação dos hormônios. Em outros casos, as citosinas podem ter efeitos antiproliferativos, antimicrobianos e antitumorais.

O primeiro grupo de citosinas descoberto, as interferonas (IFNs), foi seguido pelos fatores estimuladores de colônia (CSFs, de *colony-stimulating factors*, discutidos no Capítulo 33). Os últimos regulam a proliferação e a diferenciação das células progenitoras da medula óssea. Muitas das citosinas descobertas mais recentemente foram classificadas como interleucinas (ILs) e numeradas na ordem de sua descoberta. As citosinas são produzidas usando-se técnicas de clonagem de gene.

Muitas citosinas (inclusive TNF-α, IFN-γ, IL-2, fator estimulador de colônia de granulócitos [G-CSF, de *granulocyte colony-stimulating factor*] e fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago [GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) apresentam meias-vidas muito curtas (minutos). A via de administração subcutânea usual proporciona liberação mais lenta para a circulação e uma duração de ação mais prolongada. Cada citosina tem sua própria toxicidade particular, mas algumas toxicidades são compartilhadas. Por exemplo, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-2 e TNF-α induzem, sem exceção, febre, sintomas semelhantes à gripe, anorexia, fadiga e mal-estar.

As interferonas são proteínas que atualmente estão agrupadas em três famílias: **IFN-α**, **IFN-β** e **IFN-γ**. As famílias da IFN-α e da IFN-β compreendem os IFNs de tipo I, ou seja, proteínas ácido-estáveis que agem sobre o mesmo receptor nas células-alvo. A IFN-γ, um IFN de tipo II, é ácido-lábil e atua sobre um receptor distinto nas células-alvo. As IFNs de tipo I geralmente são induzidos pelas infecções virais, com os leucócitos produtores de IFN-α. Os fibroblastos e as células epiteliais produzem IFN-β. A IFN-γ comumente é o produto dos linfócitos T ativados.

As IFNs interagem com os receptores celulares para produzir uma ampla variedade de efeitos que dependem dos tipos de célula e de IFN. As IFNs, principalmente a IFN-γ, demonstram propriedades de acentuação da imunidade, as quais incluem a apresentação de antígeno aumentada e a ativação de macrófagos, células NK e linfócitos T citotóxicos. As IFNs também inibem a proliferação celular. Nesse sentido, a IFN-α e a IFN-β são mais potentes que a IFN-γ. Outra ação evidente da IFN é a expressão aumentada de moléculas MHC nas superfícies celulares. Embora todos os três tipos de IFN induzam moléculas MHC de classe I, apenas a IFN-γ induz a expressão da classe II. Nas células gliais, a IFN-β antagoniza esse efeito e pode, na realidade, diminuir a apresentação de antígeno dentro do sistema nervoso.

A IFN-α está aprovado para o tratamento de diversas neoplasias, inclusive leucemia de células pilosas, leucemia mielógena crônica, melanoma maligno e sarcoma de Kaposi, e para o uso nas infecções por hepatite B e C. Ele também mostrou atividade como um agente anticâncer no carcinoma de células renais, na síndrome carcinoide e na leucemia de células T. A IFN-β está aprovada para uso na esclerose múltipla do tipo recidivante. A IFN-γ está aprovada para o tratamento da doença granulomatosa crônica, e a IL-2 está aprovada para o carcinoma de células renais metastático e o melanoma maligno. As pesquisas clínicas de outras citosinas, inclusive IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-12, estão em andamento. As toxicidades das IFNs, que incluem febre, calafrios, mal-estar, mialgias, mielossupressão, cefaleia e depressão, podem restringir bastante seu uso clínico.

A TNF-α foi extensivamente testada na terapia de diversas malignidades, mas os resultados foram desapontadores devido às toxicidades limitadoras de dose. Uma exceção é o uso do TNF-α em dose alta intra-arterial para o melanoma maligno e o sarcoma de tecidos moles de extremidades. Nesses quadros, foram observadas taxas de resposta maiores que 80%.

As citosinas têm estado sob pesquisa clínica como adjuvantes de vacinas, sendo que as IFNs e a IL-2 demonstraram alguns efeitos positivos na resposta de seres humanos à vacina da hepatite B. A denileucina diftitox é uma IL-2 fundida à toxina da difteria, utilizada para o tratamento de pacientes com linfomas de células T cutâneas CD25+. A IL-12 e o GM-CSF também demonstraram efeitos adjuvantes com vacinas. O GM-CSF é de particular interesse por promover o recrutamento de células apresentadoras de antígeno especializadas, como as células dendríticas necessárias para a geração de respostas de linfócitos T antígeno-específicos puros. Existem algumas alegações de que o GM-CSF possa estimular por si só uma resposta imune antitumoral, resultando em regressão tumoral no melanoma e no câncer de próstata. É importante enfatizar que as interações das citosinas com as células-alvo costumam resultar na liberação de uma cascata de diferentes citosinas endógenas, as quais exercem seus efeitos sequencialmente ou de maneira simultânea. Por exemplo, a exposição à IFN-γ aumenta o número de receptores de superfície celular nas células-alvo para o TNF-α. A terapia com IL-2 induz a produção de TNF-α, enquanto a terapia com IL-12 induz a produção de IFN-γ.

Inibidores da citosina

Uma aplicação mais recente da terapia de imunomodulação envolve a utilização de inibidores de citosinas para doenças inflamatórias e choque séptico, condições em que as citosinas como a IL-1 e o TNF-α (ver anteriormente) estão envolvidos na patogenia. Os medicamentos atualmente em uso ou sob pesquisa incluem os anticorpos anticitosina e os receptores de citosina solúveis. A **anakinra** é uma forma recombinante do antagonista do

receptor de IL-1 de ocorrência natural que impede que a IL-1 se ligue a seu receptor, bloqueando a cascata de citosinas que seria de outra maneira liberada. A anacinra está aprovada para uso em pacientes adultos com artrite reumatoide que não obtiveram sucesso no tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença. O **canacinumabe** é um MAB anti-IL-1β humano recombinante que se liga à IL-1β humana e impede que ela se ligue aos receptores da IL-1. O **rilonacepte** é uma proteína de fusão dimérica consistindo de domínios de ligação de ligante das porções extracelulares do componente do receptor da IL-1 humana (IL-1RI, de *IL-1 receptor*) e da proteína acessória do receptor de IL-1 (IL-1RAcP, de *IL-1 receptor accessory protein*) fundidos com a porção Fc da IgG1 humana. Essas moléculas estão indicadas para o tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para infecções graves ou malignidades quando também estiverem recebendo um medicamento anti-TNF-α, apresentarem infecções crônicas ou forem de outra forma imunocomprometidos.

■ REAÇÕES IMUNOLÓGICAS E ALERGIA A FÁRMACOS

O mecanismo imune básico e as maneiras pelas quais ele pode ser suprimido ou estimulado por fármacos foram discutidos nas seções anteriores deste capítulo. Os fármacos também ativam o sistema imune de maneiras indesejáveis, as quais se manifestam como reações medicamentosas adversas. Em geral, essas reações são agrupadas em uma ampla classificação como "alergia medicamentosa". Na realidade, muitas reações medicamentosas, como aquelas à penicilina, ao iodo, à fenitoína e às sulfonamidas, são de natureza alérgica. Essas reações manifestam-se como erupções cutâneas, edema, reações anafilactoides, glomerulonefrite, febre e eosinofilia.

As reações medicamentosas mediadas por respostas imunes podem ter vários mecanismos diferentes. Dessa maneira, qualquer um dos quatro tipos principais de hipersensibilidade anteriormente debatidos neste capítulo pode estar associado às reações medicamentosas alérgicas:

- **Tipo I**: Reações alérgicas agudas mediadas por IgE a picadas de insetos, pólens e fármacos, incluindo anafilaxia, urticária e angioedema. A IgE é fixada nos mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos e, depois da interação com o antígeno, as células liberam mediadores potentes.
- **Tipo II**: Os fármacos frequentemente modificam as proteínas do hospedeiro, gerando, assim, respostas de anticorpo à proteína modificada. Essas respostas alérgicas envolvem IgG ou IgM, nas quais o anticorpo se torna fixo a uma célula do hospedeiro, que, então, está sujeita à lise dependente do complemento ou à citotoxicidade celular dependente de anticorpo.
- **Tipo III**: Os fármacos podem causar doença do soro, a qual envolve os imunocomplexos contendo IgG em complexo com um antígeno não próprio e é uma vasculite multissistêmica dependente do complemento, a qual pode resultar também em urticária.
- **Tipo IV**: A alergia mediada por células é o mecanismo envolvido na dermatite de contato alérgica a partir de fármacos aplicados por via tópica ou da indução da pele no sítio de injeção de um antígeno por via intradérmica.

Em algumas reações medicamentosas, várias dessas respostas de hipersensibilidade podem acontecer ao mesmo tempo. Algumas reações adversas aos fármacos podem ser erroneamente classificadas como alérgicas ou imunes quando, na realidade, constituem estados de deficiência genética ou são idiossincrásicas e não mediadas por mecanismos imunes (p. ex., hemólise decorrente da primaquina na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase ou anemia aplásica causada por cloranfenicol).

Alergia medicamentosa imediata (tipo I)

A alergia por sensibilidade do tipo I (imediata) a determinados fármacos acontece quando o fármaco, incapaz de induzir uma resposta imune por si mesmo, liga-se de maneira covalente a uma proteína transportadora (hapteno) do hospedeiro. Quando isso acontece, o sistema imune detecta o conjugado fármaco-hapteno como "próprio modificado" e responde produzindo anticorpos IgE específicos para o fármaco-hapteno. Não se sabe por que algumas pessoas montam uma resposta de IgE para um fármaco, enquanto outras montam respostas de IgG. Sob a influencia de IL-4, IL-5 e IL-13, secretadas pelas células TH2, as células B específicas para o fármaco secretam anticorpo IgE. O mecanismo para a hipersensibilidade imediata mediada por IgE é diagramado na Figura 55-5.

A fixação do anticorpo IgE a receptores Fc de alta afinidade (FcεRs) nos basófilos sanguíneos ou em seus equivalentes teciduais (mastócitos) estabelece o estágio para uma reação alérgica aguda. Os locais mais importantes para a distribuição dos mastócitos são a pele, o epitélio nasal, o pulmão e o trato gastrintestinal. Quando o fármaco agressor é reintroduzido no organismo, ele se liga e faz ligação cruzada com a IgE de superfície de basófilos e mastócitos para sinalizar a liberação dos mediadores (p. ex., histamina, leucotrienos; ver Capítulos 16 e 18) a partir dos grânulos. A liberação do mediador está associada ao influxo de cálcio e a uma redução no AMPc intracelular dentro do mastócito. Muitos dos fármacos que bloqueiam a liberação de mediador parecem atuar pelo mecanismo do AMPc (p. ex., catecolaminas, glicocorticoides, teofilina), outros bloqueiam a liberação de histamina, outros mais bloqueiam os receptores de histamina. Outras substâncias vasoativas, como cininas, também podem ser produzidas durante a liberação de histamina. Esses mediadores iniciam o relaxamento imediato da musculatura lisa vascular, o aumento da permeabilidade vascular, a hipotensão, o edema e a broncoconstrição.

Tratamento medicamentoso da alergia imediata

Um indivíduo pode ser testado para a possível sensibilidade a um fármaco por meio de um simples teste de arranhadura, ou seja, pela aplicação de uma solução extremamente diluída do fármaco na pele e realização de uma arranhadura com a extremidade de uma agulha. Quando a alergia está presente, uma pápula (edema) imediata (dentro de 10 a 15 minutos) e um rubor (fluxo sanguíneo aumentado) acontecerão. No entanto, os testes cutâneos podem ser negativos apesar da hipersensibilidade por IgE para um hapteno ou para um produto metabólico do fármaco, em especial quando o paciente está tomando esteroides ou anti-histamínicos.

Os fármacos que modificam as respostas alérgicas atuam em várias ligações nessa cadeia de eventos. A prednisona, frequentemente empregada nas reações alérgicas graves, é imunossupressora; ela bloqueia a proliferação de clones produtores de IgE e inibe a produção de IL-4 pelas células T auxiliadoras na resposta de IgE, pois os glicocorticoides costumam ser tóxicos para os linfócitos. No ramo eferente da resposta alérgica, o isoproterenol, a epinefrina e a teofilina reduzem a liberação de mediadores a partir dos mastócitos e basófilos e produzem broncodilatação. A epinefrina faz oposição à histamina; ela relaxa a musculatura lisa bronquiolar e contrai a musculatura vascular, aliviando o broncospasmo e a hipotensão. Os antihistamínicos inibem competitivamente a histamina, o que, de outra forma, produziria broncoconstrição e permeabilidade capilar aumentada no órgão terminal. Os glicocorticoides também podem agir para reduzir a lesão tecidual e o edema no tecido inflamado, assim como facilitar as ações das catecolaminas nas células que podem ter ficado refratárias à epinefrina ou ao isoproterenol. Diversos agentes direcionados no sentido da inibição dos leucotrienos podem ser úteis nos distúrbios inflamatórios e alérgicos agudos (ver Capítulo 20).

Dessensibilização dos fármacos

Quando alternativas razoáveis não estão disponíveis, determinados fármacos (p. ex., penicilina, insulina) devem ser utilizados para as doenças com risco à vida, mesmo na presença de sensibilidade alérgica conhecida. Nesses casos, a dessensibilização (também chamada de hipossensibilização) pode por vezes ser realizada ao se iniciar a administração com doses muito pequenas do fármaco e aumentar gradualmente a dose durante um período de horas até a faixa terapêutica plena (ver Capítulo 43). Essa prática é perigosa e deve ser realizada sob supervisão médica direta, pois a anafilaxia pode acontecer antes que a dessensibilização tenha sido alcançada. Acredita-se que a administração lenta e progressiva do fármaco ligue gradualmente todas as IgEs disponíveis nos mastócitos, deflagrando uma liberação gradual dos grânulos. Quando toda a IgE na superfície dos mastócitos tiver sido ligada e as células tiverem sofrido desgranulação, as doses terapêuticas do fármaco agressor poderão ser administradas com reação imune adicional mínima. Portanto, o paciente somente estará dessensibilizado durante a administração do fármaco.

REAÇÕES AUTOIMUNES (TIPO II) AOS FÁRMACOS

Determinadas síndromes autoimunes podem ser induzidas por fármacos. Os exemplos incluem o lúpus eritematoso sistêmico após a terapia com hidralazina ou procainamida, a "hepatite lupoide" devido à sensibilidade a catárticos, a anemia hemolítica autoimune resultante da administração de metildopa, a púrpura trombocitopênica devido à quinidina, e a agranulocitose decorrente de diversos fármacos. Conforme indicado em outros capítulos deste livro, inúmeros fármacos estão associados a reações do tipo I e do tipo II. Nesses estados autoimunes induzidos por fármaco, os anticorpos IgG se ligam ao tecido modificado pelo fármaco e são destruídos pelo sistema complemento ou por células fagocíticas com receptores Fc. Felizmente, as reações autoimunes aos fármacos costumam diminuir dentro de alguns meses depois que o fármaco agressor é suspenso. A terapia imunossupressora está assegurada apenas quando a resposta autoimune é anormalmente grave.

DOENÇA DO SORO E REAÇÕES VASCULÍTICAS (TIPO III)

As reações imunológicas aos fármacos resultando em doença do soro são mais comuns que as respostas anafiláticas imediatas, mas, com frequência, há sobreposição das hipersensibilidades dos tipos II e III. As manifestações clínicas da doença do soro incluem erupções cutâneas urticariformes e eritematosas, artralgia ou artrite, linfadenopatia, glomerulonefrite, edema periférico e febre. Em geral, as reações duram de 6 a 12 dias e costumam diminuir quando o fármaco agressor é eliminado. Os anticorpos da classe IgM ou IgG geralmente estão envolvidos. O mecanismo de lesão tecidual é a formação e deposição de imunocomplexos sobre a membrana basal (p. ex., pulmão, rim), seguidas pela ativação do complemento e infiltração dos leucócitos, causando destruição tecidual. Os glicocorticoides são úteis na atenuação das reações graves da doença do soro por fármacos. Nos casos graves, a plasmaférese pode ser empregada para remover o medicamento agressor e os imunocomplexos da circulação.

A vasculite imune também pode ser induzida por fármacos. As sulfonamidas, a penicilina, a tiouracila, os anticonvulsivantes e os iodetos têm sido implicados, sem exceção, no início da angiite por hipersensibilidade. O eritema multiforme é um distúrbio cutâneo vasculítico relativamente brando que pode ser secundário à hipersensibilidade a fármaco. É provável que a síndrome de Stevens-Johnson seja uma forma mais grave dessa reação de hipersensibilidade e consiste em eritema multiforme, artrite, nefrite, anormalidades do sistema nervoso central e miocardite. Ela frequentemente tem sido associada à terapia com sulfonamida. A administração de anticorpos monoclonais ou policlonais não humanos, como o antídoto para o veneno da cobra cascavel, pode provocar a doença do soro.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

Abatacepte
Parenteral: 250 mg de pó liofilizado/frasco

Abciximabe
Parenteral: 2 mg/mL de solução para injeção IV

Adalimumabe
Parenteral: 20, 40 mg/frasco para injeção SC

Alefacepte
Parenteral: 15 mg para injeção IV

Alentuzumabe
Parenteral: frasco de 30 mg/mL para injeção IV

Anacinra
Parenteral: seringas de vidro previamente preenchidas com 100 mg/mL para injeção SC

Azatioprina
Oral: comprimidos de 50 mg
Parenteral: 100 mg/frasco para injeção IV

Basiliximabe
Parenteral: 20 mg de pó; reconstituir para injeção IV

Bevacizumabe
Parenteral: 25 mg/mL para injeção

Canacinumabe
Parenteral: 180 mg de pó liofilizado para injeção SC

Certolizumabe
Parenteral: 200 mg de pó para injeção SC

Cetuximabe
Parenteral: 2 mg/mL em frascos de 50 mL

Ciclosporina
Oral: cápsulas de 25 e 100 mg; solução de 100 mg/mL
Parenteral: 50 mg/mL para administração IV

Daclizumabe
Parenteral: frasco de 25 mg/5 mL para infusão IV

Denileucina dititox
Parenteral: 150 µg/mL para injeção SC

Denosumabe
Parenteral: 60 mg/mL para injeção SC

Etanercepte
Parenteral: 25 e 50 mg de pó liofilizado para injeção SC

Globulina antitimócito
Parenteral: 25 mg/frasco para injeção IV

Golimumabe
Parenteral: seringas previamente preenchidas com 50 mg/0,5 mL para injeção SC

Ibritumomabe tiuxetana
Parenteral: 3,2 mg/2 mL para injeção

Imunoglobulina intravenosa [IGIV]
Parenteral: soluções a 5 e 10%; 2,5, 5, 6, 10 e 12 g de pó para injeção

Infliximabe
Parenteral: 100 mg de pó liofilizado para injeção IV

Interferona α-2a
Parenteral: 3, 6, 9 milhões de UI

Interferona α-2b
Parenteral: 3 a 50 milhões de unidades/frasco

Interferona β-1a
Parenteral: 22, 33, 44 µg de pó para injeção

Interferona β-1b
Parenteral: 0,3 mg de pó para injeção SC

Interferona γ-1b
Parenteral: frascos de 100 µg

Interleucina-2 (IL-2, aldesleucina)
Parenteral: frascos com 22 milhões de unidades

Leflunomida
Oral: comprimidos de 10, 20, 100 mg

Lenalidomida
Oral: cápsulas de 5, 10, 15 mg

Imunoglobulina antilinfócito
Parenteral: 50 mg/mL para injeção (em ampolas de 5 mL)

Muromonabe-CD3 (OKT3)
Parenteral: ampola de 5 mg/5 mL para injeção

Micofenolato mofetila
Oral: cápsulas de 250 mg; comprimidos de 500 mg; 200 mg de pó para suspensão; comprimidos de liberação tardia de 180, 360 mg
Parenteral: 500 mg de pó; reconstituir para injeção

Natalizumabe
Parenteral: 300 mg/15 mL para diluição e infusão IV

Ofatumumabe
Parenteral: frasco de 100 mg/5 mL; diluir para infusão IV

Omalizumabe
Parenteral: 150 mg de pó para injeção SC

Panitumumabe
Parenteral: frascos de dose única de 20 mg/mL

Pegademase bovina
Parenteral: 250 unidades/mL para injeção IM
Nota: a pegademase é a adenosina-desaminase bovina.

Pegaptanibe
Parenteral: 0,3 mL para injeção intravítrea

Peginterferona α-2a
Parenteral: 180 µg/mL

Peginterferona α-2b
Parenteral: 50, 80, 120, 150 µg/0,5 mL

Ranibizumabe
Parenteral: 10 mg/mL para injeção intravítrea

Imunoglobulina Rh_o(D) em microdose
Parenteral: em frascos de dose única e de microdose

Rilonacepte
Parenteral: 220 mg de pó liofilizado para injeção SC

Rituximabe
Parenteral: 10 mg/mL para infusão IV

Sirolimo
Oral: comprimidos de 1, 2 mg; solução com 1 mg/mL

Tacrolimo (FK 506)
Oral: cápsulas de 0,5, 1,5 mg
Parenteral: 5 mg/mL
Tópico (Protopic): pomada com 0,03 e 0,1%

Talidomida
Oral: cápsulas de 50, 100, 200 mg
Nota: A talidomida é aprovada para uso apenas no eritema nodoso leproso nos Estados Unidos

Tocilizumabe
Parenteral: frascos de 20 mg/mL para diluição e infusão IV

Trastuzumabe
Parenteral: 440 mg de pó; reconstituir para infusão IV

Ustecinumabe
Parenteral: 45 mg/0,5 mL, 90 mg/mL em seringas previamente preenchidas para injeção SC

* Vários fármacos discutidos neste capítulo estão disponíveis como fármacos isolados, mas não estão listados aqui. Outros não listados serão encontrados em outros capítulos (ver Índice).

REFERÊNCIAS

Agentes imunossupressores

Braun J: Optimal administration and dosage of methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S46.

Galustian C: The anticancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol Immunother 2009;58:1033.

Li S, Gill N, Lentzch S: Recent advances of IMiDs in cancer therapy. Curr Opin Oncol 2010;22:579.

Ponticelli C: Calcineurin inhibitors in renal transplantation still needed but in reduced doses: A review. Transplant Proc 2010;42:2205.

Vicari-Christensen M: Tacrolimus: Review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. Prog Transplant 2009;19:277.

Zhou H: Updates of mTOR inhibitors. Anticancer Agents Med Chem 2010; 10:571.

Alergia medicamentosa

Hamilton RG: Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:33.

Khan DA: Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S126.

Autoimunidade

Bousvaros A: Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:659.

Carroll WM: Clinical trials of multiple sclerosis therapies: Improvements to demonstrate long-term patient benefit. Mult Scler 2009;15:951.

Kircik LH et al.: How and when to use biologics in psoriasis. J Drugs Dermatol 2010;9:s106.

La Cava A: Anticytokine therapies in systemic lupus erythematosus. Immunotherapy 2010;2:575.

Ma MH et al.: Remission in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37:1444.

Citosinas

Foster GR: Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: Pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. Drugs 2010;70:147.

Gabay C: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol 2010;6:232.

Doenças de imunodeficiência

Wood PM: Primary antibody deficiency syndromes. Curr Opin Hematol 2010; 17:356.

Globulina antilinfócito e anticorpos monoclonais

Cummings SR: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756.

Gürcan HM: Information for healthcare providers on general features of IGIV with emphasis on differences between commercially available products. Autoimmunity Rev 2010;9:553.

Nelson AL: Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2010;9:767.

Taylor PC: Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308.

Weiner LM: Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol 2010;10:317.

Hipersensibilidade

Hausmann O: Drug hypersensitivity reactions involving skin. Handbk Exper Pharmacol 2010;196:29.

Imunologia geral

Bonneville M et al.: γδ T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity. Nat Rev Immunol 2010;10:467.

Kumar H, Kawai T, Akira S: Toll-like receptors and innate immunity. Biochem Biophys Res Comm 2009;388:621.

Levinson WE, Jawetz E: *Medical Microbiology and Immunology,* 7th ed. McGraw-Hill, 2008.

Murphy KM, Travers P, Walport M (editors): *Janeway's Immunobiology,* 7th ed. Garland Science, 2008.

Thornton AM et al.: Expression of helios, an ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. J Immunol 2010;184:3433.

Phillips EJ: Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. Pharmacogenomics 2010;11:973.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Dentro de 24 a 72 horas após o parto, a mulher deve receber uma injeção intramuscular de 2 mL de 300 mcg de imunoglobulina anti-Rh_o(D). Isso irá depurar qualquer eritrócito Rh-positivo fetal de sua circulação, de modo que ela não produza células B anti-Rh_o(D) que poderiam colocar em risco qualquer gestação futura.

SEÇÃO

IX

Toxicologia

CAPÍTULO

56

Introdução à toxicologia: ocupacional e ambiental

Daniel T. Teitelbaum, M.D. *

Os seres humanos vivem em um ambiente químico e inalam, ingerem ou absorvem pela pele muitas substâncias químicas. A toxicologia estuda os efeitos deletérios desses agentes químicos sobre todos os sistemas vivos. Na área biomédica, entretanto, o toxicologista preocupa-se principalmente com os efeitos colaterais produzidos pela exposição a fármacos e outras substâncias químicas em seres humanos, assim como com a comprovação de segurança ou com possíveis ameaças associadas ao uso.

Toxicologia ocupacional

A toxicologia ocupacional trata das substâncias químicas encontradas nos locais de trabalho, com ênfase principalmente na identificação dos agentes perigosos, nas doenças agudas e crônicas que podem causar, na definição das condições nas quais tais agentes podem ser usados com segurança e na prevenção da absorção de quantidades nocivas dessas substâncias químicas. Os toxicologistas ocupacionais também podem definir e implementar programas para vigilância dos trabalhadores expostos e do ambiente em que trabalham. Foram elaborados limites regulatórios e diretrizes voluntárias para estabelecer as concentrações seguras no ar ambiente de diversas substâncias químicas encontradas no local de trabalho. Grupos governamentais e supragovernamentais em todo o mundo elaboraram normas de segurança e saúde, incluindo limites de exposição a curto e longo prazos. Tais limites de exposição permissíveis (PELs, de *permissible exposure limits*) têm poder de lei. É possível obter cópia das normas da *United States Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) no *site* http://www.osha.gov. Cópia das normas da *United States Mine Safety and Health Administration* (MSHA) pode ser obtida em http://www.msha.gov.

Organizações de voluntários, como a *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), periodicamente elaboram listas de **valores limiares máximos** (**TLVs**, de *threshold limit values*) para muitas substâncias químicas. Essas diretrizes são periodicamente atualizadas, mas as normas reguladoras nos Estados Unidos não são atualizadas exceto sob circunstâncias extraordinárias. As diretrizes de TLVs são úteis como valores de referência na avaliação da possibilidade de exposição em local de trabalho. Cópia das listas atualizadas com os TLVs pode ser obtida na página da ACGIH na internet (http://www.acgih.org).

Toxicologia ambiental

A toxicologia ambiental trata do impacto potencialmente nocivo de substâncias químicas, presentes como poluentes ambientais, sobre os organismos vivos. O termo ambiente inclui tudo aquilo que cerca o organismo, mas particularmente ar, solo e água. Embora a humanidade seja considerada a espécie alvo de interesse particular, outras espécies têm importância considerável como alvos biológicos potenciais.

A poluição do ar é produto de industrialização, desenvolvimento tecnológico e urbanização crescente. Os seres humanos também podem ser expostos a substâncias químicas usadas na agricultura, em forma de pesticidas, ou no processamento de alimentos, e que persistam como resíduos ou ingredientes em produtos alimentares. Nos Estados Unidos, os contaminantes do ar são regulados pela *Environmental Protection Agency* (EPA, Agência de Proteção Ambiental), com base em critérios de saúde e estéticos. Tabelas contendo os contaminantes do ar regulamentados e outras questões regulatórias relacionadas com os contaminantes do ar podem ser encontradas em http://www.epa.gov. Muitos estados norte-americanos também têm normas próprias quanto a esses contaminantes que podem ser mais rigorosas do que as da EPA. Muitas outras nações e algumas organizações supragovernamentais elaboram regulamentos acerca dos contaminantes do ar.

* O autor agradece a Gabriel L. Plaa, Ph.D., o autor deste capítulo em edição anterior, por suas contribuições.

A *United Nations Food and Agriculture Organization* e a *World Health Organization* (FAO/WHO ou OMS, em português) *Joint Expert Comission on Food Additives* (Comissão Conjunta de Especialistas sobre Aditivos em Alimentos da Organização para Alimentos e Agricultura das Nações Unidas e da Organização Mundial de Saúde) adotou o termo **ingestão diária aceitável (IDA)** para indicar a quantidade diária de alguma substância química ingerida junto com os alimentos que, considerado todo o período de vida, parece não implicar risco significativo. Essas diretrizes são reavaliadas à medida que novas informações se tornam disponíveis. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) e o Departamento de Agricultura são responsáveis pela regulamentação de contaminantes como pesticidas, fármacos e substâncias químicas nos alimentos. Graves problemas internacionais têm ocorrido em razão do tráfico entre nações de alimentos contaminados ou adulterados de países cujos mecanismos de regulação de alimentos e fármacos são condescendentes ou inexistentes.

Ecotoxicologia

A ecotoxicologia ocupa-se dos efeitos tóxicos das substâncias químicas e de agentes físicos sobre populações ou comunidades de organismos vivos dentro de ecossistemas definidos; inclui o estudo sobre a transferência desses agentes e suas interações com o ambiente. A toxicologia tradicional trata dos efeitos tóxicos sobre organismos individuais; a ecotoxicologia ocupa-se do impacto sobre populações de organismos vivos ou sobre ecossistemas.

TERMOS E DEFINIÇÕES EM TOXICOLOGIA

Perigo e risco

Perigo é a capacidade de um agente químico provocar lesão em uma dada situação ou ambiente; as condições de uso e de exposição são as principais considerações. Para avaliar o perigo que uma dada substância representa, é necessário conhecer sua toxicidade inerente e a quantidade a que cada indivíduo possa ser exposto. Os seres humanos podem utilizar substâncias potencialmente tóxicas desde que as condições necessárias para reduzir sua absorção sejam conhecidas e respeitadas. Contudo, o conceito de perigo frequentemente é uma descrição com base em estimativas subjetivas e não em avaliações objetivas.

Risco é a frequência esperada de ocorrência de um efeito indesejável a partir da exposição a um agente químico ou físico. A estimativa de risco faz uso de dados sobre dose/resposta e de extrapolações a partir da observação da relação entre as respostas esperadas e havidas para doses ocorrendo em situações reais de exposição. Os principais fatores limitantes para tais estimativas são a qualidade e a adequabilidade dos dados biológicos utilizados.

Vias de exposição

As vias de entrada das substâncias químicas no organismo diferem nas distintas situações de exposição. No ambiente industrial, a inalação é a principal via de entrada. A via transdérmica também é muito importante, mas a ingestão oral é relativamente de menor importância. Desse modo, a prevenção primária deve ser projetada para reduzir ou eliminar a absorção por inalação ou por contato tópico. Os poluentes atmosféricos penetram por inalação e contato com a derme. Os poluentes da água e do solo são absorvidos por inalação, ingestão e contato com a derme.

Duração da exposição

As reações tóxicas diferem qualitativamente em função da duração da exposição. A exposição única — ou múltiplas exposições que ocorram em breve espaço de tempo variando de segundos a 1 ou 2 dias — é dita aguda. Exposições múltiplas persistindo por período maior são ditas crônicas. No cenário ocupacional, ocorrem exposições agudas (p. ex., descargas acidentais) e crônicas (p. ex., manuseio repetido de substância química). As exposições a substâncias químicas encontradas no ambiente com poluentes do ar ou da água costumam ser de natureza crônica, mas a liberação de grandes quantidades de um agente químico pode resultar em exposição populacional maciça com consequências graves ou letais.

CONSIDERAÇÕES AMBIENTAIS

Determinadas características químicas e físicas são importantes para estimar o perigo potencial de intoxicação do ambiente. Além de informações acerca dos efeitos sobre organismos distintos, é essencial o conhecimento sobre as seguintes propriedades para predizer o impacto ambiental: degradabilidade da substância; mobilidade por ar, água e solo; existência ou não de bioacumulação, e transporte e biomagnificação por cadeias alimentares. (Ver Quadro: Bioacumulação e biomagnificação.) As substâncias químicas mal degradadas (por via abiótica ou biótica) tendem a persistir no ambiente e, portanto, a se acumular. São exemplos característicos os poluentes orgânicos persistentes (POPs) como as bifenilas policloradas e substâncias semelhantes. As substâncias lipofílicas, como os pesticidas organoclorados (p. ex., DDT) amplamente utilizados no passado, tendem à bioacumulação na gordura corporal, resultando em resíduos teciduais. Com sua liberação lenta com o tempo, esses resíduos e seus metabólitos podem produzir efeitos adversos como supressão endócrina. Quando o tóxico é incorporado à cadeia alimentar, ocorre a chamada biomagnificação, quando uma espécie serve de alimento a outras concentrando a substância química. Os seres humanos estão no topo da cadeia alimentar, podendo ficar expostos a elevadas cargas de poluentes em função de bioacumulação e biomagnificação. Os poluentes com maior impacto ambiental são aqueles pouco degradáveis, relativamente móveis em ar, água e solos, e que apresentam bioacumulação e biomagnificação.

■ SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ESPECÍFICAS

POLUENTES DO AR

Cinco substâncias principais respondem por 98% da poluição do ar: monóxido de carbono (CO, cerca de 52%), óxidos de enxofre (cerca de 14%), hidrocarbonetos (cerca de 14%), óxidos de nitrogênio (cerca de 14%) e matéria particulada (cerca de 4%). As fontes dessas substâncias químicas incluem transporte, indústrias, geração de energia elétrica, aquecimento do espaço e coleta e descarte de lixo. O dióxido e os vapores de enxofre resultantes de combustão incompleta de carvão têm sido associados a

Bioacumulação e biomagnificação

Se a ingestão de um contaminante de longa duração por um organismo excede sua capacidade de metabolizar ou excretar essa substância, o agente químico se acumula nos tecidos do organismo. A isso dá-se o nome de **bioacumulação**.

Embora a concentração de um contaminante possa ser praticamente indetectável na água, ela pode ser amplificada centenas ou milhares de vezes à medida que o contaminante é transmitido na cadeia alimentar. A isso dá-se o nome de **biomagnificação**.

A biomagnificação das bifenilas policloradas (PCBs, de *polychlorinated biphenyls*) nos Grandes Lagos na América do Norte é ilustrada pelos seguintes valores obtidos do *Environment Canada*, um relatório publicado pelo governo canadense, e de outras fontes.

Assim, a biomagnificação dessa substância pela cadeia alimentar, com início do fitoplâncton e término na gaivota de asa escura, se aproxima de 50.000 vezes. Os animais domésticos e os seres humanos podem alimentar-se de peixes dos Grandes Lagos, resultando em resíduos de PCB também nessas espécies.

Fonte	Concentração de PCB (ppm)[1]	Concentração relativa ao fitoplâncton
Fitoplâncton	0,0025	1
Zooplâncton	0,123	49,2
Eperlano arco-íris* (*rainbow smelt*)	1,04	416
Truta do lago	4,83	1,932
Gaivota prateada	124	49.600

[1] Fonte: *Environment Canada. The State of Canada's Environment*, 1991, Government of Canada, Ottawa; e outras publicações.

* N. de R.T. Eperlano – espécie de salmão parecido com a truta.

efeitos colatrais, particularmente entre idosos e indivíduos com doença cardíaca ou respiratória prévia. A poluição do ar ambiente tem sido considerada fator contribuinte para bronquite, doença ventilatória obstrutiva, enfisema pulmonar, asma brônquica e câncer de pulmão. Os padrões da EPA para tais substâncias aplicam-se ao meio ambiente geral, e os padrões da OSHA aplicam-se à exposição em locais de trabalho.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro e não irritante, subproduto de combustão incompleta. A concentração média de CO na atmosfera é de cerca de 0,1 ppm; em ambientes com tráfego pesado, essa concentração pode exceder 100 ppm. Os TLVs (TLV-TWA e TLV-STEL) são apresentados na Tabela 56-1.

A. Mecanismo de ação

O CO combina-se de modo reversível com os sítios de ligação de oxigênio na hemoglobina com afinidade cerca de 220 vezes maior do que a do oxigênio. O produto formado — carboxiemoglobina — não é capaz de transportar oxigênio. Além disso, a presença de carboxiemoglobina interfere com a curva de dissociação de oxigênio da oxiemoglobina restante, reduzindo, assim, a transferência de oxigênio dos tecidos. O cérebro e o coração são os órgãos mais afetados. Os adultos normais não tabagistas apresentam concentração de carboxiemoglobina inferior a 1% da saturação (1% da hemoglobina total encontra-se na forma de carboxiemoglobina); esse nível tem sido atribuído à formação endógena de CO a partir do catabolismo do heme. Os tabagistas podem apresentar saturação de 5 a 10%, dependendo do grau de tabagismo. Um indivíduo que respirasse ar contendo 0,1% de CO (1.000 ppm) apresentaria concentração de carboxiemoglobina próxima de 50%.

B. Efeitos clínicos

Os principais sinais de intoxicação por CO são aqueles relacionados com hipoxia e evoluem na seguinte sequência: (1) disfunção psicomotora; (2) cefaleia e sensação de aperto na região temporal; (3) confusão e perda de acuidade visual; (4) taquicardia, taquipneia, síncope e coma, e (5) coma profundo, convulsões, choque e insuficiência respiratória. Há grande variabilidade nas respostas individuais a uma dada concentração de carboxiemoglobina. Níveis abaixo de 15% podem produzir cefaleia e mal-estar; a 25%, muitos trabalhadores se queixam de cefaleia, fadiga, redução na atenção e perda da coordenação fina. Colapso e síncope ocorrem a cerca de 40%; com níveis acima de 60%, é possível a ocorrência de morte como resultado de lesão irreversível no cérebro ou no miocárdio. Os efeitos clínicos podem ser agravados por trabalho pesado, altitude elevada e aumento da temperatura ambiente. Embora em geral acredite-se que a intoxicação por CO seja aguda, há algumas evidências de que a exposição crônica a baixas concentrações possa produzir efeitos indesejáveis, incluindo doença aterosclerótica das coronárias em tabagistas. O feto é bastante suscetível aos efeitos da exposição ao CO.

C. Tratamento

Nos casos de intoxicação aguda, o afastamento do indivíduo da fonte de exposição e a manutenção da ventilação são as medidas essenciais, seguidas pela administração de oxigênio — o antagonista específico para o CO — dentro dos limites de toxicidade deste gás. Com o ar ambiente em 1 atm, a meia-vida de eliminação do CO é de cerca de 320 minutos; com oxigênio a 100%, a meia-vida diminui para próximo de 80 minutos; com oxigênio hiperbárico (2 a 3 atm), a meia-vida pode ser reduzida para cerca de 20 minutos. Se houver uma câmara de oxigênio hiperbárico prontamente disponível, há indicação para que seja usada no tratamento da intoxicação aguda grave por CO; entretanto, ainda há dúvidas quanto a sua efetividade. A recuperação progressiva dos casos de intoxicação por CO tratados efetivamente, mesmo os mais graves, costuma ser total, embora alguns pacientes apresentem disfunção persistente por período prolongado.

Dióxido de enxofre

O dióxido de enxofre (SO_2) é um gás incolor e irritante gerado principalmente pela combustão de combustíveis fósseis contendo enxofre. Os TLVs de 2008 são apresentados na Tabela 56-1.

A. Mecanismo de ação

Em contato com superfícies úmidas, o SO_2 forma ácido sulfúrico, responsável por seus efeitos irritativos intensos sobre olhos, mucosas e pele. Cerca de 90% do SO_2 inalado são absorvidos no trato respiratório superior, local de seus principais efeitos. A inalação de SO_2 causa constrição brônquica; para esse efeito, parece haver envolvimento de reflexos parassimpáticos e alteração do tônus da musculatura lisa. Na maioria dos seres humanos, a exposição a 5 ppm de SO_2 durante 10 minutos leva a aumento da resistência ao fluxo de ar. Há relatos de que exposições a 5 a 10 ppm causam broncospasmo grave; estima-se que 10 a 20% da população de adultos jovens saudáveis sejam reativos a concentrações menores. Há relato de ocorrência de fenômeno de adaptação a concentrações irritativas em trabalhadores. Os indivíduos asmáticos são particularmente sensíveis ao SO_2.

B. Efeitos clínicos e tratamento

Os sinais e sintomas de intoxicação incluem irritação de olhos, nariz e garganta e broncoconstrição reflexa. Em indivíduos asmáticos, a exposição ao SO_2 pode causar episódio agudo de asma. Em caso de exposição intensa, é possível haver edema pulmonar de instalação tardia. Os efeitos cumulativos da exposição crônica a baixas concentrações de SO_2 não são evidentes, particularmente em seres humanos, mas tais efeitos têm sido associados a agravamento de doença cardiopulmonar crônica. Quando ocorre exposição combinada ao SO_2 e a cargas respiratórias particuladas elevadas, a mistura irritante pode aumentar a resposta respiratória tóxica. O tratamento não é específico para o SO_2, mas realizado com base nas manobras terapêuticas utilizadas para tratar irritação do trato respiratório e asma.

TABELA 56-1 Valores limiares máximos (TLVs) para alguns dos poluentes do ar e solventes mais comuns

Composto	TLV (ppm)	
	TWA[1]	STEL[2]
Benzeno	0,5	2,5
Monóxido de carbono	25	ND
Tetracloreto de carbono	5	10
Clorofórmio	10	ND
Dióxido de nitrogênio	3	5
Ozônio	0,05	ND
Dióxido de enxofre	2	5
Tetracloroetileno	25	100
Tolueno	50	ND
1,1,1-tricloroetano	350	450
Tricloroetileno	50	100

[1]TLV-TWA (média ponderada no tempo, de *time weighted average*) é a concentração para uma jornada normal de trabalho de 8 horas/dia ou 40 horas/semana à qual os trabalhadores podem ser repetidamente expostos sem efeitos adversos.

[2]TLV-STEL (limite de exposição em curto prazo, de *short-term exposure limit*) é a concentração máxima que não pode ser ultrapassada em nenhum momento durante exposição por período de 15 minutos.

ND, não determinado.

Óxidos de nitrogênio

O dióxido de nitrogênio (NO_2) é um gás marrom irritante algumas vezes associado a incêndios. Também se forma em silagem recente; a exposição de fazendeiros ao NO_2 em silos confinados pode levar à doença dos enchedores de silo. Os TLVs de 2008 são apresentados na Tabela 56-1.

A. Mecanismo de ação

O NO_2 é um irritante pulmonar profundo relativamente insolúvel capaz de produzir edema pulmonar. As células alveolares do tipo I parecem ser as mais atingidas na exposição aguda. Nos casos com exposição maior, as células alveolares dos tipos I e II são danificadas. A exposição a 25 ppm de NO_2 é irritante para alguns indivíduos; 50 ppm é uma quantidade moderadamente irritante para olhos e nariz. A exposição por uma hora a 50 ppm pode causar edema pulmonar e talvez lesões pulmonares subagudas ou crônicas; 100 ppm podem causar edema pulmonar e morte.

B. Efeitos clínicos e tratamento

Os sinais e sintomas de exposição aguda a NO_2 incluem irritação dos olhos e do nariz, tosse, escarro mucoso ou espumoso, dispneia e dor torácica. É possível haver edema pulmonar em 1 a 2 horas. Em alguns indivíduos, os sinais clínicos se reduzem em duas semanas; o paciente passa então a um segundo estágio de gravidade abruptamente crescente, incluindo edema pulmonar recorrente e destruição fibrótica de bronquíolos terminais (bronquiolite obliterante). Em animais de laboratório, a exposição crônica a 10 a 25 ppm de NO_2 resultou em alterações enfisematosas; assim, os efeitos crônicos sobre os seres humanos são preocupantes. Não há tratamento específico para a intoxicação aguda por NO_2; utilizam-se as medidas terapêuticas para a condução de pacientes com irritação e edema pulmonar não cardiogênico. Entre essas medidas está a manutenção das trocas gasosas com oxigenação e ventilação alveolar adequadas. O tratamento farmacológico pode incluir broncodilatadores, sedativos e antibióticos.

Ozônio

O ozônio (O_3) é um gás irritante azulado que ocorre normalmente na atmosfera terrestre, onde é um importante absorvente de radiação ultravioleta. Nos locais de trabalho, esse gás pode ocorrer em torno de equipamento elétrico de alta voltagem e ao redor de dispositivos produtores de ozônio usados para purificação da água. É também um oxidante importante encontrado no ar urbano poluído. Há um gradiente quase linear entre exposição (nível de 1 hora, 20 a 100 ppb) e resposta. Para TLVs de 2008, ver Tabela 56-1.

A. Efeitos clínicos e tratamento

O O_3 é um irritante das mucosas. A exposição leve produz irritação das vias respiratórias superiores. A exposição grave pode causar irritação pulmonar profunda, com edema pulmonar

quando o gás é inalado em concentração suficiente. A penetração pulmonar do ozônio depende do volume corrente; consequentemente, o exercício pode aumentar a quantidade de ozônio que alcança a região distal dos pulmões. Alguns dos efeitos do O_3 se parecem com os observados com a radiação, sugerindo que sua toxicidade possa resultar da formação de radicais livres reativos. O gás provoca respiração superficial e rápida e redução da complacência pulmonar. Também observa-se aumento da suscetibilidade dos pulmões à broncoconstrição.

A exposição a cerca de 0,1 ppm de O_3 por 10 a 30 minutos causa irritação e secura na garganta; acima de 0,1 ppm, observam-se alterações na acuidade visual, dor subesternal e dispneia. A função pulmonar é prejudicada nas concentrações acima de 0,8 ppm. Hiper-reatividade e inflamação das vias respiratórias têm sido observadas em seres humanos.

A resposta pulmonar ao O_3 é dinâmica. As alterações morfológicas e bioquímicas resultam de lesão direta e das respostas secundárias à agressão inicial. Em animais, a exposição a longo prazo resulta em alterações morfológicas e funcionais nos pulmões. Bronquite crônica, bronquiolite, fibrose e enfisema foram relatados em diversas espécies, incluindo seres humanos, expostas a concentrações maiores que 1 ppm. Não há tratamento específico para intoxicação aguda por O_3. A condução se baseia nas medidas terapêuticas usadas para irritação pulmonar profunda e edema pulmonar cardiogênico (ver Óxidos de nitrogênio, anteriormente).

SOLVENTES

Hidrocarbonetos alifáticos halogenados

Esses agentes já foram amplamente utilizados como solventes industriais, agentes desengordurantes e agentes de limpeza. As substâncias incluem tetracloreto de carbono, clorofórmio, tricloroetileno, tetracloroetileno (percloroetileno) e 1,1,1-tricloroetano (metil-clorofórmio). Contudo, em razão da probabilidade de os hidrocarbonetos alifáticos halogenados serem carcinogênicos para seres humanos, o tetracloreto de carbono e o tricloroetileno foram, em grande parte, retirados dos locais de trabalho. O percloroetileno e o tricloroetano ainda são usados para lavagem a seco e como solvente desengordurante, mas é provável que seu uso seja limitado no futuro. A lavagem a seco como ocupação está classificada como atividade carcinogênica classe 2B pela *International Agency for Research Against Cancer* (IARC). Os alifáticos fluorados como os clorofluorcarbonos e compostos estreitamente relacionados foram usados em locais de trabalho e em bens de consumo, mas, em razão do dano ambiental grave que causam, seu uso foi limitado ou eliminado por acordos internacionais. Os solventes alifáticos halogenados também causam problemas graves como poluentes persistentes da água. São amplamente encontrados em lençóis freáticos e na água para consumo como resultado de práticas de descarte impróprias.

Para os TLVs recomendados, ver Tabela 56-1.

A. Mecanismo de ação e efeitos clínicos

Em animais de laboratório, os hidrocarbonetos halogenados causam depressão no sistema nervoso central, lesão hepática, lesão renal e algum grau de cardiotoxicidade. Diversos deles são carcinogênicos em animais e são considerados prováveis carcinogênicos para seres humanos. O tricloroetileno e o tetracloroetileno estão classificados como "prováveis carcinogênicos em seres humanos" pelo *US National Toxicology Program*, e como classe 2A, ou seja, provável carcinogênico para seres humanos, pela IARC. Essas substâncias são depressoras do sistema nervoso central em seres humanos, sendo o clorofórmio a mais potente delas. A exposição crônica ao tetracloroetileno e, possivelmente, ao 1,1,1-tricloroetano pode gerar problemas de memória e neuropatia periférica. A hepatotoxicidade também é um efeito tóxico comum que pode ocorrer em seres humanos após exposição aguda ou crônica; o tetracloreto de carbono é o mais potente do grupo.

É possível haver nefrotoxicidade em seres humanos expostos a tetracloreto de carbono, clorofórmio e tricloroetileno. Com clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetileno e tetracloroetileno, observou-se carcinogenicidade em estudos sobre exposição por toda a vida realizados em ratos e camundongos e alguns estudos epidemiológicos em seres humanos. As revisões da literatura epidemiológica sobre exposição ocupacional de trabalhadores a diversos solventes hidrocarbonetos alifáticos halogenados, incluindo tricloroetileno e tetracloroetileno, encontraram associação significativa entre exposição ao agente e câncer renal, prostático e testicular. Outros cânceres mostraram-se mais frequentes, mas sua incidência não atingiu significância estatística.

B. Tratamento

Não há tratamento específico para intoxicação aguda resultante da exposição a hidrocarbonetos halogenados. A abordagem depende do sistema orgânico envolvido.

Hidrocarbonetos aromáticos

O **benzeno** é usado por suas propriedades solventes e como intermediário na síntese de outras substâncias químicas. As recomendações de TLVs de 2008 são apresentadas na Tabela 56-1. O benzeno ainda é um componente importante da gasolina, podendo ser encontrado na gasolina *Premium* em concentrações de até 2%. Nos climas frios, como no Alasca, as concentrações de benzeno na gasolina sobem até 5%. O PEL promulgado pela OSHA é de 1 ppm como limite no ar respirado e 5 ppm para exposição da pele. O National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), entre outros, recomendou que os limites de exposição ao benzeno fossem reduzidos para 0,1 ppm, considerando ter havido excesso de cânceres sanguíneos com o PEL atual. O efeito tóxico do benzeno é depressão do sistema nervoso central. A exposição a 7.500 ppm durante 30 minutos pode ser fatal. Exposições a concentrações maiores que 3.000 ppm podem causar euforia, náuseas, problemas locomotores e coma; vertigem, tontura, cefaleia e náuseas podem ocorrer em concentrações na faixa de 250 a 500 ppm. Não há tratamento específico para os efeitos tóxicos agudos do benzeno.

A exposição crônica ao benzeno pode resultar em efeitos tóxicos muito graves, sendo o mais significativo a lesão de medula óssea. Anemia aplásica, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia, assim como leucemia, ocorrem com níveis mais altos de exposição. A exposição crônica a níveis bem mais baixos tem sido associada a leucemia de diversos tipos, assim como a linfomas, mieloma e síndrome mielodisplásica. Estudos recentes comprovaram a ocorrência de leucemia após

exposição a níveis tão baixos quanto 2 ppm-ano. As células-tronco pluripotentes da medula óssea parecem ser um alvo do benzeno ou de seus metabólitos, e outras células-tronco também podem ser alvos. Dados epidemiológicos confirmam associação de causa-efeito entre exposição ao benzeno e aumento na incidência de leucemia em trabalhadores. A maioria das organizações atualmente classifica o benzeno como carcinogênico humano comprovado.

O **tolueno** (metilbenzeno) não apresenta as propriedades mielotóxicas do benzeno nem foi associado à leucemia. Contudo, é um depressor do sistema nervoso central e irritante da pele e dos olhos. Também é fetotóxico. Ver Tabela 56-1 para os TLVs. A exposição a 800 ppm pode gerar fadiga intensa e ataxia; 10.000 ppm produzem rápida perda de consciência. Os efeitos crônicos da exposição a longo prazo ao tolueno não foram determinados porque os estudos em seres humanos indicando efeitos comportamentais geralmente integram a exposição conjunta a vários solventes. Entretanto, em estudos de menor porte sobre exposição ocupacional, não se observaram interações metabólicas e modificações dos efeitos do tolueno em trabalhadores expostos também a outros solventes. Os graus menos refinados de tolueno contêm benzeno.

O **xileno** (dimetilbenzeno) substituiu o benzeno em muitas operações de desengraxe com solvente. Assim como o tolueno, os três xilenos não apresentam as propriedades mielotóxicas do benzeno, nem foram associados à leucemia. O xileno é um depressor do sistema nervoso central e irritante da pele. Graus menos refinados contêm benzeno. O TLV-TWA e o TLV-STEL estimados são, respectivamente, de 100 e 150 ppm.

PESTICIDAS

Pesticidas organoclorados

Esses agentes geralmente são classificados em quatro grupos: DDT (clorofenotano) e seus análogos, hexacloretos de benzeno, ciclodienos e toxafenos (Tabela 56-2). São compostos carboxílicos ou heterocíclicos de arila, contendo substituintes cloreto. Individualmente, os compostos diferem muito em sua biotransformação e capacidade de acúmulo nos tecidos; toxicidade e acúmulo nem sempre são correlatos. Eles são absorvidos pela pele e por inalação ou ingestão oral. Há, no entanto, diferenças quantitativas importantes entre os diversos derivados; em solução, o DDT é pouco absorvido pela pele, enquanto a absorção cutânea de agrotóxicos como o dieldrin é muito alta. Os pesticidas organoclorados foram em grande parte abandonados em razão dos danos ambientais graves que produzem. O DDT continua tendo utilidade restrita para eliminação de mosquitos em residências em regiões africanas endêmicas para malária. Esse uso é controverso, mas muito efetivo, e provavelmente continuará em pauta no futuro próximo. Os resíduos de pesticidas organoclorados em seres humanos, animais e meio ambiente geram problemas a longo prazo que não estão inteiramente esclarecidos.

A. Toxicologia humana

As propriedades tóxicas agudas de todos os pesticidas organoclorados em seres humanos são qualitativamente semelhantes. Esses agentes interferem com inativação do canal de sódio em membranas despolarizantes e produzem disparos repetitivos na maioria dos neurônios. O transporte do íon cálcio é inibido. Esses efeitos afetam a repolarização e aumentam a excitabilidade dos neurônios. O efeito principal é de estimulação do sistema nervoso central. Com o DDT, a primeira manifestação pode ser tremor, que possivelmente evolui para convulsão, enquanto com os outros compostos a convulsão costuma ser o primeiro sinal de intoxicação. Não há terapêutica específica para a intoxicação aguda, e o tratamento é sintomático.

As propriedades carcinogênicas dos pesticidas organoclorados têm sido extensivamente estudadas, e os resultados indicam que a administração crônica a animais em laboratório por longo período resultou em aumento da oncogênese. O mecanismo postulado é distúrbio de via endócrina. A extrapolação das observações em animais para seres humanos é controversa. Entretanto, diversos estudos epidemiológicos de grande porte não encontraram associação significativa entre risco de câncer de mama e níveis séricos de DDE, o principal metabólito do DDT. De forma semelhante, os resultados de estudos caso-controle conduzidos para investigar a relação entre níveis de DDE e DDT no tecido adiposo de mamas e risco de câncer mamário

TABELA 56-2 Pesticidas organoclorados

Classe química	Compostos	Grau de toxicidade[1]	IDA
DDT e análogos	Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	4	0,005
	Metoxicloro	3	0,1
	Tetraclorodifeniletano (TDE)	3	...
Hexacloreto de benzeno	Hexacloreto de benzeno (BHC; hexaclorocicloexano)	4	0,008
	Lindano	4	0,008
Ciclodienos	Aldrin	5	0,0001
	Clordano	4	0,0005
	Dieldrin	5	0,0001
	Heptacloro	4	0,0001
Toxafenos	Toxafeno (canfecloro)	4	...

[1]Grau de toxicidade: dose provavelmente letal em seres humanos para classe 3 = 500-5.000 mg/kg, classe 4 = 50-500 mg/kg, e classe 5 = 5-50 mg/kg. (Ver Gosselin *et al.*, 1984.)
IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia).

não confirmaram correlação positiva. Por outro lado, um estudo recente corroborou associação entre exposição pré-puberal ao DDT e câncer cerebral. Além disso, estudos recentes sugerem que há aumento do risco de câncer testicular em indivíduos com níveis elevados de DDE. O risco de linfoma não Hodgkin (LNH) também parece ser maior em indivíduos com elevação de resíduos de oxiclordano. Assim, o aumento do risco de câncer em indivíduos expostos aos pesticidas de hidrocarbonetos halogenados é uma questão preocupante.

B. Toxicologia ambiental

Os pesticidas organoclorados são considerados agentes químicos persistentes. A degradação é muito lenta quando comparada à de outros pesticidas, e a bioacumulação, particularmente em ecossistemas aquáticos, está bem documentada. Sua mobilidade no solo depende da composição do terreno; a presença de matéria orgânica favorece sua adsorção por partículas do solo, enquanto nos terrenos arenosos a adsorção é baixa. Uma vez adsorvido, não é fácil reverter o processo. Além do impacto adverso em seres humanos, esses compostos induzem alterações significativas no equilíbrio endócrino de animais e aves sensíveis. Felizmente seu uso foi banido na maioria das regiões.

Pesticidas organofosforados

Esses agentes, alguns dos quais estão listados na Tabela 56-3, são usados para combater uma grande variedade de pragas. São pesticidas úteis quando em contato direto com insetos ou quando utilizados **sistemicamente nas plantas**, situação em que o agente é transportado para dentro do vegetal e produz efeitos sobre insetos que dele se alimentem. Tais agentes são produzidos com base em compostos como soman, sarin e tabun, desenvolvidos para serem usados como armas químicas (gases) em guerras. Alguns dos organofosforados menos tóxicos são usados em seres humanos e na medicina veterinária como antiparasitários locais ou sistêmicos (ver Capítulos 7 e 53). Os compostos são absorvidos por meio da pele e dos tratos respiratório e gastrintestinal. A biotransformação é rápida, particularmente quando comparada com a velocidade observada com os pesticidas organoclorados. Storm e colaboradores revisaram os limites correntes e propostos para inalação ocupacional por seres humanos e propuseram limites para 30 organofosforados (ver Referências).

A. Toxicologia humana

Em mamíferos, assim como em insetos, o principal efeito desses agentes é inibição da acetilcolinesterase por meio de fosforilação de sítio esterásico. Os sinais e sintomas que caracterizam a intoxicação aguda são causados por inibição dessa enzima e acúmulo de acetilcolina; alguns desses agentes também possuem atividade colinérgica direta. Esses efeitos e seu tratamento são descritos nos Capítulos 7 e 8. A exposição a esses pesticidas tem sido associada a alterações neurológicas e cognitivas, assim como a sintomas psicológicos de variação durável. Além disso, há algumas indicações de associação entre baixa atividade da arilesterase e sintomas neurológicos em veteranos da guerra do Golfo.

Além da inibição da acetilcolinesterase, e independentemente dela, alguns desses agentes são capazes de produzir fosforilação de outra enzima presente no tecido neural, a chamada **esterase alvo da neuropatia**. O resultado é desmielinização progressiva dos nervos mais longos. Associada à paralisia e à degeneração axonal, essa lesão algumas vezes é chamada de polineuropatia tardia induzida por organofosforados (OPIDP, de *organophosphorus ester-induced delayed polyneuropathy*). Em alguns pacientes intoxicados, é possível haver neuropatia autonômica e central tardia. Galinhas são particularmente sensíveis a essas propriedades, sendo assim muito úteis para estudar a patogênese da lesão e identificar derivados de organofosforados potencialmente neurotóxicos. Em seres humanos, observou-se neurotoxicidade como **fosfato de triortocresil** (**TOCP**, de *triorthocresyl phosphate*), um composto organofosforado não inseticida. Acredita-se que isso ocorra também com os pesticidas diclorvos, triclorfon, leptofos, metamidofos, mipafox, tricloronato, entre outros. A polineuropatia costuma se iniciar com queimação e sensação de formigamento, particularmente nos pés, com fraqueza motora alguns dias depois. As dificuldades sensoriais e motoras podem se estender a todo o membro inferior e às mãos. A marcha é afetada e é possível que haja ataxia. As alterações nos sistemas nervosos central e autônomo podem ocorrer mais tarde. Não há tratamento específico para essa forma de neurotoxicidade retardada. O prognóstico a longo prazo da inibição da esterase alvo da neuropatia é altamente variável. Foram publicados relatos desse tipo de neuropatia (e outras toxicidades) em trabalhadores na produção de pesticidas e em agricultores que aplicavam pesticidas.

TABELA 56-3 Pesticidas organofosforados

Composto	Pontuação de toxicidade[1]	IDA
Clorfenvinfos	...	0,002
Diazinon	4	0,002
Diclorvos	...	0,004
Dimetoato	4	0,01
Fenitrotiona	...	0,005
Malationa	4	0,02
Metil-azinfos	5	0,005
Metil-parationa	5	0,02
Parationa	6	0,005
Triclorfon	4	0,01

[1]Grau de toxicidade: dose provavelmente letal em seres humanos para classe 4 = 50-500 mg/kg, classe 5 = 5-50 mg/kg, e classe 6 = ≤ 5 mg/kg. (Ver Gosselin *et al.*, 1984.)

IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia).

B. Toxicologia ambiental

Os pesticidas organofosforados não são considerados pesticidas persistentes. Eles são relativamente instáveis e decompostos no ambiente como resultado de hidrólise e fotólise. Como classe, são considerados produtores de pequeno impacto sobre o ambiente, a despeito dos efeitos agudos sobre os organismos.

Pesticidas carbamatos

Esses compostos (Tabela 56-4) inibem a acetilcolinesterase por carbamoilação do sítio esterásico. Assim, eles apresentam propriedades tóxicas associadas à inibição dessa enzima

como descrito para os pesticidas organofosforados. Os efeitos e o tratamento estão descritos nos Capítulos 7 e 8. Os efeitos clínicos dos carbamatos têm duração menor do que aqueles observados com os compostos organofosforados. A variação entre as doses que causam intoxicação leve e aquelas letais é maior com os carbamatos em comparação com os organofosforados. A reativação espontânea da colinesterase é mais rápida após inibição por carbamatos. Embora a abordagem clínica nos casos de intoxicação por carbamatos seja semelhante à descrita para os organofosforados, não se recomenda o uso de pralidoxima.

Os carbamatos são considerados pesticidas não persistentes e geram pouco impacto sobre o meio ambiente.

Pesticidas botânicos

Os pesticidas de origem natural incluem **nicotina**, **rotenona** e **piretrina**. A nicotina é obtida das folhas secas de *Nicotiana tabacum* e *N. rustica*. Ela é rapidamente absorvida pelas mucosas; o alcaloide livre, mas não o sal, é rapidamente absorvido pela pele. A nicotina reage com o receptor de acetilcolina da membrana pós-sináptica (gânglios simpáticos e parassimpáticos, junção neuromuscular), resultando em despolarização da membrana. Doses tóxicas causam estimulação rápida, seguida por bloqueio da transmissão. Essas ações foram descritas no Capítulo 7. O tratamento é dirigido à manutenção dos sinais vitais e à supressão das convulsões.

A rotenona (Figura 56-1) é obtida de *Derris elliptica*, *D. mallaccensis*, *Lonchocarpus utilis* e *L. urucu*. A ingestão oral produz irritação gastrintestinal. Conjuntivite, dermatite, faringite e rinite também podem ocorrer. O tratamento é sintomático.

O grupo das piretrinas é formado por seis ésteres sabidamente inseticidas: piretrina I (Figura 56-1), piretrina II, cinerina I, cinerina II, jasmolina I e jasmolina II. Os piretroides sintéticos representam uma porcentagem crescente dos pesticidas usados em todo o mundo. A substância pode ser absorvida por inalação ou ingestão; a absorção pela pele não é significativa. Os ésteres sofrem grande biotransformação. Os inseticidas à base de piretrina não são muito tóxicos para os mamíferos. Quando absorvidos em quantidade suficiente, o principal local de ação tóxica é o sistema nervoso central; excitação, convulsões e paralisia tetânica podem ocorrer. Os canais de sódio, potássio e cálcio são considerados alvos, assim como os receptores periféricos de benzodiazepínicos. O tratamento dos indivíduos expostos costuma ser dirigido ao controle dos sintomas. Os anticonvulsivantes não apresentam efetividade consistente. O agonista do canal de cloro, ivermectina, é útil, assim como o pentobarbital e a mefenesina. Os piretroides produzem grande irritação na pele, olhos e árvore respiratória, podendo causar asma irritativa, potencialmente síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias e, até mesmo, reação anafilática. As lesões mais comumente relatadas em seres humanos resultam dos efeitos alergênicos e irritantes nas vias respiratórias e na pele. Foram relatadas parestesias em trabalhadores que borrifam piretroides sintéticos. O uso de piretroides sintéticos persistentes para desinfecção de aeronaves em cumprimento a regras internacionais para a prevenção de insetos vetores resultou em problemas respiratórios e cutâneos, assim como em queixas neurológicas em comissários de bordo e outros trabalhadores da aviação civil. Na China, a exposição ocupacional grave a piretroides sintéticos resultou em efeitos intensos no sistema nervoso central, incluindo convulsões.

TABELA 56-4 Pesticidas carbamatos

Composto	Pontuação de toxicidade[1]	IDA
Aldicarb	6	0,005
Aminocarb	5	...
Carbarila	4	0,01
Carbofurano	5	0,01
Dimetano	4	...
Dimetilano	4	...
Isolano	5	...
Metomil	5	...
Propoxur	4	0,02
Piramat	4	...
Pirolano	5	...
Zectrano	5	...

[1]Grau de toxicidade: dose provavelmente letal em seres humanos para classe 4 = 50-500 mg/kg, classe 5 = 5-50 mg/kg, e classe 6 = ≤ 5 mg/kg. (Ver Gosselin *et al.*, 1984.)

IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia).

HERBICIDAS

Herbicidas clorofenoxi

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), **ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T)** e seus sais e ésteres são compostos de interesse como herbicidas usados para a destruição de ervas daninhas (Figura 56-1). Eles receberam classificação de toxicidade de 4 ou 3 respectivamente, o que coloca as prováveis dosagens letais humanas entre 50 a 500 ou 500 a 5.000 mg/kg respectivamente.

O 2,4,5-T não é mais usado por estar frequentemente contaminado por dioxinas e outros compostos policlorados. Ele era o composto usado no "Agente Laranja" e causou danos graves à agricultura, além de desagregação social.

O 2,4-D em grandes doses pode causar coma e hipotonia muscular generalizada em seres humanos. Raramente a fraqueza muscular e a hipotonia intensa persistem por semanas. Em animais de laboratório, foram relatados sinais de disfunção hepática e renal com herbicidas clorofenoxi. Diversos estudos epidemiológicos realizados pelo *US National Cancer Institute* confirmaram a ligação causal entre 2,4-D e LNH. Entretanto, as evidências de relação causal com sarcoma de tecido mole são consideradas duvidosas.

O perfil toxicológico desses agentes, particularmente do 2,4,5-T, é complicado pela presença de contaminantes químicos (**dioxinas**) produzidos durante o processo de manufatura (ver adiante). A 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (dioxina, TCDD) é o mais importante desses contaminantes. A dioxina é um carcinogênico potente em animais e provável em seres humanos.

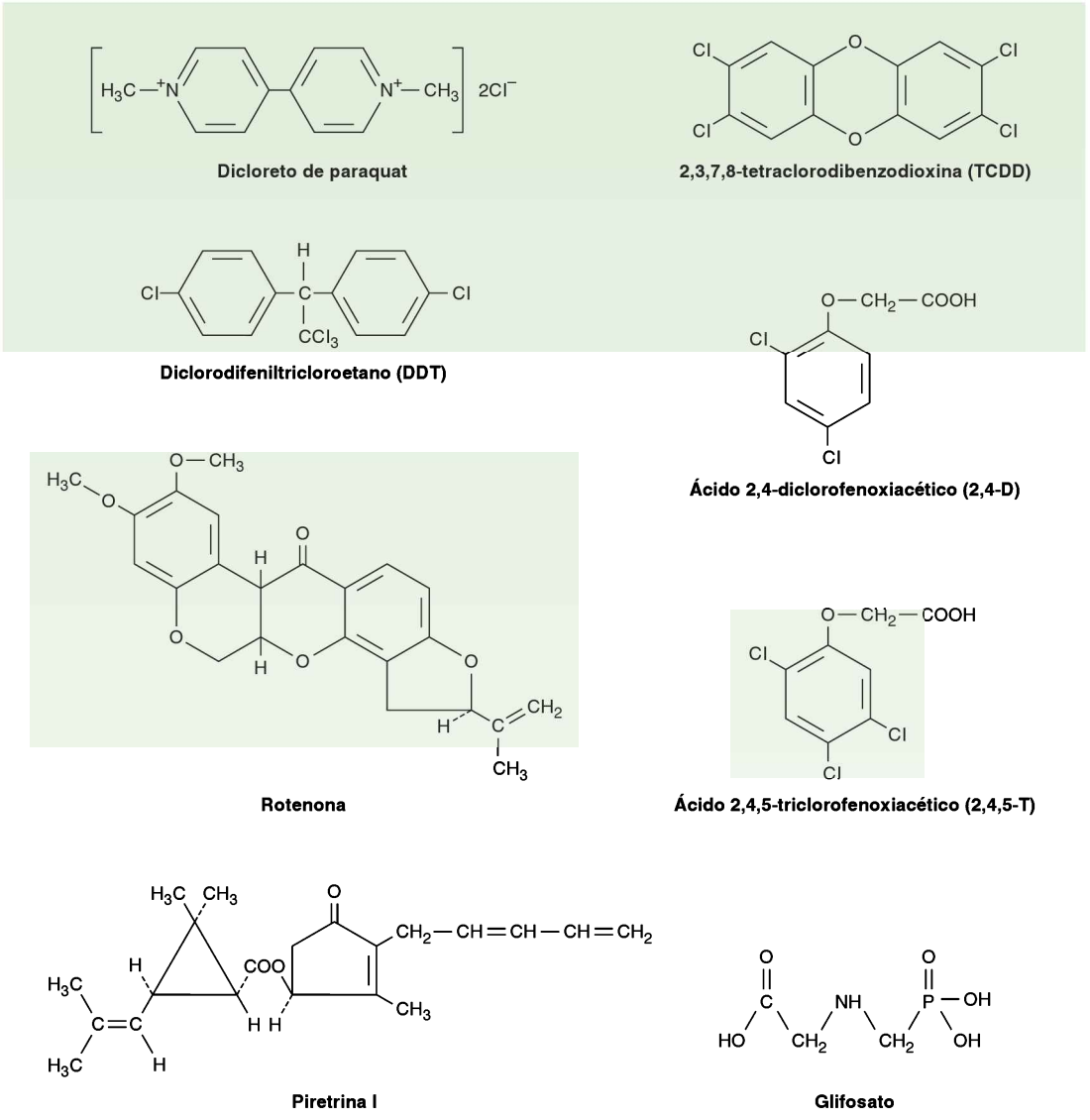


FIGURA 56-1 Estruturas químicas de alguns herbicidas e pesticidas.

Glifosato

Atualmente, o glifosato (*N*-[fosfonometil] glicina, Figura 56-1) é o herbicida mais usado em todo o mundo. Esse composto atua como herbicida de contato e é absorvido por folhas e raízes de plantas. Por não ser seletivo, pode danificar safras importantes mesmo quando utilizado de acordo com as especificações. Por essa razão, têm sido desenvolvidas e patenteadas plantas geneticamente modificadas, como soja, milho e algodão, resistentes ao glifosato. Essas plantas são amplamente cultivadas em todo o mundo.

Incidentes de envenenamento com glifosato são comumente relatados. As lesões, em sua maioria, são de pouca importância, embora tenham sido relatados casos letais.

O glifosato produz irritação importante em olhos e pele. Já produziu casos letais, ainda que seja muito menos potente do que os herbicidas bipiridílicos. Embora o agente químico puro pareça ter baixas persistência e toxicidade em comparação com outros herbicidas, as formulações comerciais de glifosato contêm surfactantes e outros compostos ativos que complicam a toxicidade do produto. Não há tratamento específico disponível para a toxicidade do glifosato.

Herbicidas bipiridílicos

O **paraquat** é o agente mais importante dessa classe (Figura 56-1). Diz-se que seu mecanismo de ação é semelhante em plantas e animais e envolve a redução de um único elétron do herbicida para formar espécies de radicais livres. Esse agente foi classificado como nível 4 de toxicidade, o que determina dosagem provavelmente letal para seres humanos entre 50 e 500 mg/kg. Há relatos de intoxicações letais (acidentais ou suicidas) em seres humanos. O paraquat se acumula lentamente nos pulmões por um processo ativo e causa edema pulmonar, alveolite e fibrose progressiva. Provavelmente inibe a superóxido-dismutase, resultando em toxicidade intracelular por radicais livres de oxigênio.

Em seres humanos, os primeiros sinais e sintomas após exposição oral são hematêmese e fezes sanguinolentas. Em

poucos dias, contudo, ocorre toxicidade retardada, com desconforto respiratório e edema pulmonar congestivo hemorrágico acompanhado por proliferação celular disseminada. O envolvimento hepático, renal e miocárdico também pode ser evidente. O intervalo entre ingestão e morte pode ser de semanas. Em razão da toxicidade pulmonar tardia, é importante a remoção rápida do paraquat do trato digestório. Lavagem gástrica e uso de catárticos e adsorventes para evitar mais absorção são medidas defendidas; após a absorção, o tratamento é bem-sucedido em menos de 50% dos casos. O oxigênio deve ser usado com cautela para combater dispneia ou cianose, uma vez que pode agravar a lesão pulmonar. Os pacientes necessitam de observação prolongada, tendo em vista que a fase proliferativa se inicia 1 a 2 semanas após a ingestão. A condução de casos com envenenamento grave por paraquat é complexa, e o tratamento é em grande parte sintomático. Muitas abordagens foram usadas, incluindo terapia imunossupressiva, para retardar ou interromper a fibrose pulmonar progressiva. Nenhum dos métodos propostos até então é universalmente considerado bem-sucedido.

POLUENTES AMBIENTAIS

Bifenis policloradas

Os **bifenis policloradas** (**PCBs, bifenis coplanares**) têm sido usados em larga escala com diversas aplicações como fluidos dielétricos e transmissores de calor, óleo lubrificante, plastificante, diluentes de cera e retardadores de chama. Infelizmente os PCBs se mantém no meio ambiente. A utilização industrial e a produção desse poluente foram proibidas nos Estados Unidos em 1977. Os produtos usados comercialmente eram na realidade misturas de isômeros e homólogos de PCBs contendo 12 a 68% de cloro. Esses agentes químicos são altamente estáveis e lipofílicos, insuficientemente metabolizados e muito resistentes à degradação ambiental; há bioacumulação na cadeia alimentar. Os alimentos são a principal fonte de resíduos de PCB em seres humanos.

Uma exposição grave aos PCBs — com duração de vários meses — ocorrem no Japão em 1968, resultante da contaminação de óleo de cozinha com esse poluente (doença de Yusho). Foram relatados possíveis efeitos sobre fetos e sobre o desenvolvimento das crianças de gestantes contaminadas. Sabe-se atualmente que o óleo de cozinha contaminado continha não apenas PCBs, mas também dibenzofuranos policlorados (PCDFs, *polychlorinated dibenzofurans*) e tetrafenis policlorados (PCQs, de *polychlorinated quaterphenyls*). Desse modo, hoje se sabe que os efeitos inicialmente atribuídos apenas à presença de PCBs foram causados por uma mistura de contaminantes. Os trabalhadores expostos a PCBs apresentaram os seguintes sinais clínicos: problemas dermatológicos (cloracne, foliculite, eritema, secura, exantema, hiperceratose, hiperpigmentação), envolvimento hepático e aumento dos triglicerídeos plasmáticos.

Os efeitos isolados das PCBs sobre a reprodução e o desenvolvimento, assim como seus efeitos carcinogênicos, ainda não foram estabelecidos em seres humanos — seja em trabalhadores ou na população em geral — embora alguns indivíduos tenham sido expostos a níveis muito elevados de PCBs. Diversos estudos epidemiológicos concluíram ter havido aumento na ocorrência de vários cânceres, incluindo melanoma, câncer de mama, pâncreas e tireoide, mas o número pequeno de casos e a incerteza quanto à exposição deixaram a questão sobre carcinogenicidade em aberto. Em 1977, a IARC recomendou que as PCBs fossem consideradas carcinogênicas para seres humanos, embora faltassem evidências conclusivas para essa classificação. Foram relatados efeitos colaterais no comportamento de lactentes, e descreveu-se associação entre exposição pré-natal aos PCBs e déficits intelectuais na infância de crianças nascidas de mães que haviam ingerido grande quantidade de peixe contaminado. As **dibenzo-*p*-dioxinas policloradas** (**PCDDs**, de *polychlorinated dibenzo-p-dioxins*), ou *dioxinas*, foram mencionadas como grupo de congêneres, dos quais o mais importante é a **2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina** (**TCDD**, de *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*). Além disso, há um grande grupo de compostos semelhantes à dioxina, incluindo os **PCDFs** e os **bifenis coplanares**. Enquanto os PCBs forem usados comercialmente, as PCDDs e os PCDFs são subprodutos indesejáveis que surgem no ambiente e em produtos manufaturados como contaminantes em razão de processos de combustão inadequadamente controlados. A contaminação do ambiente global por PCDDs e por PCDFs é considerada um problema contemporâneo causado pela atividade humana. Assim como os PCBs, esses agentes químicos são muito estáveis e altamente lipofílicos. Eles são insuficientemente metabolizados e muito resistentes à degradação ambiental.

Em animais de laboratório, a TCDD administrada em doses apropriadas produziu uma ampla variedade de efeitos tóxicos, incluindo síndrome de consunção (perda de peso intensa acompanhada por redução da massa muscular e de tecido adiposo), atrofia do timo, alterações epidérmicas, hepatotoxicidade, imunotoxicidade, efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento, teratogenicidade e carcinogenicidade. Os efeitos observados em trabalhadores envolvidos com a produção de 2,4,5-T (e, portanto, presumivelmente expostos à TCDD) foram dermatite de contato e cloracne. Nos pacientes gravemente intoxicados por TCDD, uma cloracne discreta talvez seja a única manifestação.

Acredita-se que a presença de TCDD no 2,4,5-T seja, em grande parte, responsável por outros efeitos tóxicos observados em seres humanos e associados ao uso do herbicida. Há evidências epidemiológicas indicando uma associação entre exposição ocupacional aos herbicidas fenoxi e aumento na incidência de linfoma não Hodgkin. A TCDD contaminante nesses herbicidas parece ter papel importante em diversos cânceres como sarcomas de tecidos moles, câncer de pulmão, linfoma de Hodgkin, entre outros.

Disruptores endócrinos

Os possíveis efeitos nocivos de algumas substâncias químicas no meio ambiente têm recebido muita atenção em razão de suas propriedades do tipo estrogênicas ou antiandrogênicas. Os compostos que afetam a função tireoidiana também causam preocupação. Desde 1998, o processo composto por priorização, triagem e testes desses agentes químicos para tais ações vem sendo desenvolvido em todo o mundo. Esses agentes mimetizam, acentuam ou inibem a ação hormonal. Nesse grupo estão diversos constituintes vegetais (fitoestrógenos) e alguns micoestrógenos, assim como agentes químicos industriais, particularmente organoclorados persistentes como DDT e PCBs. Alguns retardadores de chamas brominados

atualmente estão sendo investigados como possíveis disruptores endócrinos. Há preocupação com a contaminação crescente do ambiente, o surgimento de bioacumulação e seu potencial de toxicidade. Ensaios *in vitro* isoladamente não são confiáveis para efeitos regulatórios, e estudos em animais são considerados indispensáveis. Observaram-se modificações em respostas endócrinas de alguns répteis e invertebrados marinhos. Contudo, em seres humanos, não foi possível estabelecer uma relação causal entre exposição a um agente ambiental específico e um efeito adverso na saúde causado por modulação endócrina. Estão em curso estudos epidemiológicos em populações expostas a altas concentrações de agentes químicos ambientais disruptores endócrinos. Há indicação de aumento na ocorrência de cânceres de mama e de outros cânceres em órgãos reprodutivos nesses pacientes. Dita a prudência que se reduza a exposição a agentes químicos ambientais capazes de perturbar a função endócrina.

Asbesto

O asbesto, em muitas de suas formas, tem sido amplamente usado na indústria por mais de 100 anos. Demonstrou-se que todas as formas de asbesto utilizadas na indústria causam doença pulmonar progressiva caracterizada por fibrose. Com níveis maiores de exposição, produz-se o processo conhecido como asbestose. Ocorre lesão pulmonar mesmo com concentrações menores de fibras mais curtas, enquanto são necessárias maiores concentrações e fibras mais longas para causar lesão pulmonar. Todas as formas da substância, incluindo asbesto crisotila, causam aumento da incidência de câncer de pulmão. Ocorre câncer pulmonar em indivíduos expostos a concentrações de fibra bem abaixo daquelas necessárias para causar asbestose. Tabagismo e exposição a produtos de decomposição de rádon têm efeito sinérgico para o aumento da incidência de câncer de pulmão devido ao asbesto.

Todas as formas de asbesto causam também mesotelioma de pleura ou de peritônio em doses muito baixas. Outros cânceres, incluindo os de colo, laringe, estômago e, talvez, linfoma, têm maior incidência em pacientes expostos a essa substância. O mecanismo por meio do qual o asbesto produz câncer não está esclarecido. Os argumentos de que a crisotila não causaria mesotelioma foram rechaçados por diversos estudos epidemiológicos com populações de trabalhadores. O reconhecimento de que todas as formas de asbesto são perigosas e carcinogênicas levou muitos países a banir todos os usos da substância. Países como Canadá e Zimbábue, entre outros, que ainda permitem a produção de asbesto argumentam que é possível utilizá-lo com segurança desde que com controle ambiental rigoroso. Entretanto, os estudos realizados sobre as práticas industriais tornam muito pouco provável o "uso seguro" do asbesto.

METAIS

O envenenamento ambiental e ocupacional com metais, metaloides e compostos metálicos é um grande problema de saúde. Há exposição ocupacional em muitas indústrias, e a exposição domiciliar e em outros ambientes não ocupacionais está disseminada. Os metais tóxicos clássicos (arsênico, chumbo e mercúrio) continuam sendo amplamente usados. (O tratamento da intoxicação por esses agentes será discutido no Capítulo 57.) A exposição e a intoxicação ocupacional envolvendo metais como berílio, cádmio, manganês e urânio são relativamente recentes e propõem problemas novos e anteriormente não abordados.

Berílio

O berílio (Be) é um metal leve alcalino que confere propriedades especiais a ligas e cerâmicas às quais seja incorporado. Uma propriedade interessante do berílio é sua capacidade de não produzir fagulhas, o que o torna útil em aplicações tão diversas quanto manufatura de instrumentos odontológicos e produção de armas nucleares. As ligas de berílio-cobre são usadas em componentes de computadores, na montagem do primeiro estágio de armas nucleares, em dispositivos que requerem dureza como os cones anteriores cerâmica de mísseis e em coberturas para proteção contra o calor em naves espaciais. Em razão do uso do berílio em instrumentos odontológicos, os odontólogos e os fabricantes desses instrumentos frequentemente são expostos à poeira de berílio em concentrações tóxicas.

O berílio é altamente tóxico por inalação e é classificado pela IARC na classe 1, carcinogênico humano comprovado. A inalação de partículas desse metal produz fibrose pulmonar progressiva e pode levar ao câncer. Os trabalhadores sobreexpostos ao berílio também desenvolvem doença de pele. A doença pulmonar é denominada doença crônica por berílio (DCB) e é uma fibrose granulomatosa crônica. Em 5 a 15% da população sensível a esse metal, a DCB resulta da ativação de ataque autoimune contra a pele e os pulmões. A doença é progressiva e pode levar a incapacidade grave e morte. Embora haja algumas abordagens terapêuticas promissoras para o controle da DCB, o prognóstico é reservado na maioria dos casos.

Os níveis de exposição atualmente permitidos — 0,01 mcg/m^3 em média ao longo de 30 dias ou 2 mcg/m^3 ao longo de um período de oito horas — não conferem proteção suficiente para prevenção de DCB. Tanto a NIOSH quanto a ACGIH recomendaram que o PEL e o TLV fossem reduzidos para 0,05 mcg/m^3. Tais recomendações ainda não foram implementadas.

A exposição ambiental ao berílio não costuma ser considerada uma ameaça à saúde humana exceto nas vizinhanças de parques industriais onde tenha havido contaminação de ar, água e solo.

Cádmio

O cádmio (Cd) é um metal de transição amplamente usado na indústria. Trabalhadores são expostos a esse metal na produção de baterias de níquel-cádmio, pigmentos, materiais entécticos com baixo ponto de fusão; soldas; telas de televisão e em operações de revestimento. Também é muito utilizado em semicondutores e em plásticos como estabilizador. Com frequência ocorre fusão de cádmio a partir de poeira residual nas operações de fusão de chumbo, e os trabalhadores de fundição costumam apresentar-se com intoxicação tanto de cádmio quanto de chumbo.

O cádmio é tóxico por inalação e ingestão. Quando metais que tenham sido laminados ou soldados com materiais contendo cádmio são vaporizados por calor de maçarico ou de instrumentos cortantes, a poeira e os vapores liberados causam um distúrbio respiratório denominado **febre do vapor de cádmio**. Esse distúrbio, comum em soldadores, costuma ser caracterizado por calafrios com tremores, tosse, febre e mal-estar. Embora possa produzir pneumonia, em geral é transitório.

Contudo, a exposição crônica à poeira de cádmio causa uma fibrose pulmonar progressiva muito mais grave. Se a exposição permanece, o cádmio também causa lesão renal grave, incluindo insuficiência renal. O cádmio é carcinogênico para seres humanos, sendo classificado no grupo 1, carcinogênico humano comprovado, pela IARC.

Atualmente, o PEL da OSHA para o cádmio é de 5 mcg/m^3. Esse PEL, considerado pela OSHA o menor limite viável para a poeira, é insuficiente para proteger a saúde do trabalhador.

REFERÊNCIAS

Birnbaum LS, Staska DF: Brominated flame retardants: Cause for concern? Environ Health Perspect 2004;112:9.

Buckley A et al.: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: A systematic review and critical analysis of the evidence. Toxicol Rev 2005; 24:75.

Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu Rev Physiol 2011;73:135.

Crisp TM et al.: Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. Environ Health Perspect 1998;106(Suppl 1):11.

Degen GH, Bolt HM: Endocrine disruptors: Update on xenoestrogens. Int Arch Occup Environ Health 2000;73:433.

Ecobichon DJ: Our changing perspectives on benefits and risks of pesticides: A historical overview. Neurotoxicology 2000;21:211.

Geusau A et al.: Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication: Clinical and laboratory effects. Environ Health Perspect 2001; 109:865.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed. Williams & Wilkins, 1984.

Haley RW et al.: Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicol Appl Pharmacol 1999;157:227.

Hamm JI, Chen CY, Birnbaum LS: A mixture of dioxin, furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. Toxicol Sci 2003;74:182.

Jacobson JL, Jacobson SW: Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:467.

Kao JW, Nanagas KA: Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004;22:985.

Klaassen CD (editor): *Casarett and Doull's Toxicology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2007.

Lavin AL, Jacobson OF, DeSesso JM: An assessment of the carcinogenic potential of trichloroethylene in humans. Human Ecol Risk Assess 2000;6:575.

Lévesque B et al.: Cancer risk associated with household exposure to chloroform. J Toxicol Environ Health A 2002;65:489.

Lotti M, Moretto A: Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Toxicol Rev 2005;24:37.

MacMahon B: Pesticide residues and breast cancer? J Natl Cancer Inst 1994; 86:572.

Mundt KA, Birk T, Burch MT: Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:473.

Olson KR et al. (editors): *Poisoning & Drug Overdose*, 5th ed. McGraw-Hill, 2006.

Raub JA et al.: Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. Toxicology 2000;145:1.

Ray DE, Fry JR: A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. Pharmacol Ther 2006;111:174.

Safe SH: Endocrine disruptors and human health—is there a problem? An update. Environ Health Perspect 2000;108:487.

Soderlund DM et al.: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: Implications for cumulative risk assessment. Toxicology 2002;171:3.

St Hilaire S et al.: Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. Int J Health Geogr 2011;10:10.

Storm JE, Rozman KK, Doull J: Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. Toxicology 2000;150:1.

CAPÍTULO

57

Intoxicação por metais pesados e quelantes

Michael J. Kosnett, M.D., M.P.H.

ESTUDO DE CASO

Um pintor de 48 anos de idade é encaminhado para investigação de dor abdominal intensa, cefaleia e mialgias com instalação recente. Na última semana, ele esteve trabalhando removendo uma pintura antiga de uma ponte de ferro usando lixadeiras e maçarico. Seu empregador afirma que todos os trabalhadores foram equipados com roupas de proteção apropriadas. Que exames devem ser realizados? Presumindo que os exames se apresentem positivos, qual o tratamento a ser empregado?

Alguns metais como o ferro são essenciais à vida, enquanto outros, como o chumbo, estão presentes em todos os organismos sem servir a qualquer propósito biológico. Algumas das doenças mais antigas da humanidade estão relacionadas com intoxicação por metais pesados associada a mineração, refino e utilização de metais. Mesmo com o atual reconhecimento dos perigos associados aos metais pesados, a incidência de intoxicação se mantém significativa, e a necessidade de estratégias preventivas e de tratamento efetivo permanece alta. Esses metais em níveis tóxicos interferem com a função de cátions essenciais, inibem a atividade de enzimas, geram estresse oxidativo e alteram a expressão de genes. Como resultado, sinais e sintomas multissistêmicos são a marca da intoxicação por metais pesados.

Quando ocorre intoxicação, é possível utilizar moléculas quelantes (de *chela*, "garra"), ou os produtos de sua biotransformação *in vivo*, para ligação com esses metais a fim de facilitar sua excreção. Os fármacos quelantes serão discutidos na segunda parte deste capítulo.

■ TOXICOLOGIA DOS METAIS PESADOS

CHUMBO

A intoxicação por chumbo é uma das doenças ocupacionais e ambientais mais antigas no planeta. A despeito dos perigos reconhecidos, o chumbo continua a ter grande aplicação comercial, incluindo produção de baterias (quase 90% do consumo nos Estados Unidos), munição de armas, ligas metálicas, solda, vidro, plástico, pigmentos e cerâmica. A corrosão de encanamentos de chumbo em construções antigas ou linhas de suprimento aumenta a concentração desse metal na água encanada. A exposição ambiental ao chumbo, onipresente em razão da distribuição antropogênica em ar, água, solo e alimentos, vem se reduzindo nas últimas três décadas em virtude de sua eliminação como aditivo na gasolina e da redução do contato com tintas à base de chumbo e outros produtos contendo esse metal, como soldas de chumbo em enlatados. Embora essas medidas de saúde pública, associadas a melhorias nas condições de trabalho, tenham tentado reduzir a incidência de intoxicação grave por chumbo, ainda há muita preocupação com os efeitos da exposição a baixas concentrações. Há muitas evidências indicando que o chumbo produz efeitos colaterais sutis sobre a função neurocognitiva e sobre a pressão arterial mesmo em baixas concentrações sanguíneas anteriormente consideradas inofensivas. Esse metal não tem qualquer utilidade no corpo humano. Nos órgãos-alvo principais, como o sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento, nenhum nível de exposição ao chumbo se mostrou inofensivo.

Farmacocinética

O chumbo inorgânico é lenta e consistentemente absorvido por via respiratória e pelo trato gastrintestinal, sendo mal absorvido pela pele. A causa mais comum de intoxicação industrial é a absorção de poeira de chumbo pela via respiratória. O trato intestinal é a principal via de entrada nos casos de exposição não industrial (Tabela 57-1). A absorção pelo trato gastrintestinal varia com a natureza do composto de chumbo, mas, de forma geral, os adultos absorvem cerca de 10 a 15% da quantidade ingerida, enquanto as crianças absorvem até 50%. Dieta pobre em cálcio, deficiência de ferro e ingestão com estômago vazio foram todas associadas a maior absorção de chumbo.

TABELA 57-1 Toxicologia de alguns compostos de arsênico, chumbo e mercúrio

	Forma de entrada no organismo	Principal via de absorção	Distribuição	Principais efeitos clínicos	Mecanismo de ação	Metabolismo e eliminação
Arsênico	Sais inorgânicos de arsênico	Gastrintestinal, respiratória (todas as superfícies mucosas)	Predominantemente tecidos moles (máxima em fígado e rins); liga-se avidamente a pele, pelos e unhas	Cardiovascular: choque, arritmias. SNC: encefalopatia, neuropatia periférica Gastrenterite; pancitopenia; câncer (várias localizações)	Inibição enzimática; interferência com a fosforilação oxidativa; alteração da sinalização celular e da expressão gênica	Metilação. Renal (principal); suor e fezes (secundários)
Chumbo	Compostos inorgânicos (óxidos e sais de chumbo)	Gastrintestinal, respiratória	Tecidos moles; redistribuído para o esqueleto (> 90% da carga corporal do adulto)	Déficits do SNC; neuropatia periférica; anemia; nefropatia; hipertensão arterial; toxicidade reprodutiva	Inibição de enzimas; interferência com cátions essenciais; alteração da estrutura da membrana	Renal (principal); fezes e leite materno (secundários)
	Orgânico (chumbo tetraetila)	Pele, gastrintestinal, respiratória	Tecidos moles, especialmente fígado, SNC	Encefalopatia	Dealquilação hepática (rápida) → trialquil metabólitos (lenta) → dissociação a chumbo	Urina e fezes (principais); suor (secundário)
Mercúrio	Mercúrio elementar	Trato respiratório	Tecidos moles, especialmente rins, SNC	SNC: tremor, comportamental (eretismo); genvivoestomatite; neuropatia periférica; acrodinia; pneumonite (dose alta)	Inibição de enzimas; alteração de membrana	Urina e fezes (principais); suor (secundário)
	Inorgânico: Hg^{+} (menos tóxico); Hg^{2+} (mais tóxico)	Gastrintestinal, pele (secundária)	Tecidos moles, especialmente rins	Necrose tubular aguda; gastrenterite; efeitos no SNC (raros)	Inibição de enzimas; alteração de membrana	Urina
	Orgânico: alquil, aril	Gastrintestinal, pele, respiratória (secundária)	Tecidos moles	Efeitos no SNC, defeitos congênitos	Inibição de enzimas; alteração de microtúbulos, estrutura neuronal	Dealquilação. Fecal (alquil, principal); urina (Hg^{2+} após dealquilação, secundária)

Uma vez absorvido por via respiratória ou pelo trato gastrintestinal, o chumbo penetra na corrente sanguínea, onde cerca de 99% ficam ligados aos eritrócitos e 1% encontra-se presente no plasma. Subsequentemente, esse metal é distribuído aos tecidos moles na medula óssea, cérebro, rins, fígado, músculos e gônadas; a seguir, é distribuído à superfície subperiosteal dos ossos e, mais tarde, à matriz óssea. O chumbo atravessa a barreira placentária e representa perigo potencial para o feto. A cinética da depuração desse metal segue um modelo de múltiplos compartimentos, composto predominantemente por sangue e tecidos moles, com meia-vida de 1 a 2 meses, e esqueleto ósseo, com meia-vida de anos ou décadas. Cerca de 70% do chumbo eliminado aparecem na urina, com quantidades menores excretadas por bile, pele, pelos, unhas, suor e leite materno. A fração não excretada imediatamente, cerca da metade do chumbo absorvido, pode ser incorporada ao esqueleto ósseo, o repositório de mais de 90% da carga de chumbo corporal em adultos. Nos pacientes com carga de chumbo elevada nos ossos, a liberação lenta a partir do esqueleto talvez eleve a concentração sanguínea por anos após ter cessado a exposição, e nos estados patológicos que levam a aumento da renovação ósseo, como hipertireoidismo ou imobilização prolongada, é possível que haja intoxicação aguda franca. A migração de fragmentos de projéteis de arma de fogo retidos para o espaço articular ou para uma região adjacente a osso tem sido associada ao desenvolvimento de sinais de intoxicação por chumbo anos ou décadas após a lesão por arma de fogo.

Farmacodinâmica

O chumbo produz efeitos tóxicos multissistêmicos que são mediados por diversos modos de ação, incluindo inibição de função enzimática; interferência com a ação de cátions essenciais, particularmente cálcio, ferro e zinco; geração de estresse oxidativo; alterações na expressão gênica; alterações na sinalização celular, e rompimento de membranas de células e organelas.

A. Sistema nervoso

O SNC em desenvolvimento do feto e da criança pequena é o órgão-alvo mais sensível aos efeitos tóxicos do chumbo. Estudos epidemiológicos sugerem que concentrações sanguíneas desse metal, mesmo inferiores a 5 mcg/dL, podem resultar em déficits subclínicos na função neurocognitiva em crianças expostas, sem qualquer limiar demonstrável para concentração "sem qualquer efeito". A função dose-resposta entre concentração sanguínea de chumbo e cognição em crianças não é linear, de forma que a perda de inteligência associada a

aumento do chumbo sanguíneo de um valor inferior a 1 para 10 mcg/dL (6,2 pontos no QI) excede aquela associada a variações de 10 para 30 mcg/dL (3,0 pontos no QI).

Os adultos são menos sensíveis aos efeitos desse metal no sistema nervoso central, mas a exposição a longo prazo a concentrações sanguíneas de chumbo na ordem de 10 a 30 mcg/dL pode estar associada a efeitos subclínicos sutis sobre a função neurocognitiva. Nas concentrações acima de 30 mcg/dL, podem surgir gradualmente sinais ou sintomas comportamentais e neurocognitivos, incluindo irritabilidade, fadiga, redução da libido, anorexia, transtornos do sono, redução da coordenação visual-motora e lentificação da reação. Cefaleia, artralgias e mialgias são queixas menos frequentes. Ocorrem tremores, porém mais raramente. A encefalopatia por chumbo, que costuma ocorrer com concentrações acima de 100 mcg/dL, é caracteristicamente acompanhada por aumento da pressão intracraniana, podendo causar ataxia, estupor, coma, convulsões e morte. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que, em adultos idosos, esse metal talvez acentue o declínio da função cognitiva relacionado ao envelhecimento. Em experimentos com animais, a exposição ao chumbo na fase de desenvolvimento foi associada a aumento na expressão de β-amiloide, lesão oxidativa no DNA e aspecto patológico semelhante ao da doença de Alzheimer no cérebro envelhecido. Há grande variabilidade individual no grau de exposição ao chumbo necessário para causar sinais e sintomas francos relacionados com o metal.

É possível surgir neuropatia periférica evidente após exposição crônica a doses elevadas de chumbo, em geral após meses a anos com concentrações sanguíneas acima de 100 mcg/dL. De caráter predominantemente motor, a neuropatia pode se apresentar clinicamente com fraqueza indolor dos extensores, em especial nos membros superiores, resultando no clássico sinal de queda do punho ("mão em gota"). É possível identificar sinais pré-clínicos da disfunção de nervo periférico induzida por chumbo por meio de testes eletrodiagnósticos.

B. Sangue

O chumbo pode induzir anemia normocítica ou microcítica e hipocrômica. Esse metal interfere com a síntese do heme bloqueando a incorporação do ferro à protoporfirina IX e inibindo a função de enzimas na via de síntese do heme, incluindo a ácido aminolevulínico desidratase e a ferroquelatase. Em 2 a 8 semanas após elevação na concentração sanguínea de chumbo (em geral para 30 a 50 mcg/dL), é possível detectar aumento nos precursores do heme, particularmente de protoporfirina eritrocitária livre ou ligada ao zinco, zinco-protoporfirina, no sangue total. O chumbo também contribui para a anemia aumentando a fragilidade da membrana eritrocitária e reduzindo o tempo de vida das hemácias. Com a exposição a concentrações elevadas, pode haver hemólise franca. A identificação de pontilhado basofílico no esfregaço de sangue periférico, que se acredita seja consequência da inibição pelo chumbo da 3',5'-pirimidina-nucleotidase, é um indicador sugestivo — ainda que insensível e inespecífico — de intoxicação por chumbo.

C. Rins

A exposição crônica a concentrações elevadas de chumbo, em geral associada a meses ou anos com concentrações sanguíneas acima de 80 mcg/dL, pode resultar em fibrose intersticial renal e nefrosclerose. A nefropatia por chumbo pode ter período de latência de anos. Esse metal pode alterar a excreção renal de ácido úrico, resultando em crises recorrentes de gota ("gota saturnínica"). A exposição aguda a doses altas pode produzir azotemia transitória, possivelmente como consequência de vasoconstrição intrarrenal. Pesquisas conduzidas em amostras da população geral comprovaram associação entre concentração sanguínea de chumbo e medidas para avaliação da função renal, incluindo creatinina sérica e depuração da creatinina. A presença de outros fatores de risco de insuficiência renal, como hipertensão arterial e diabetes melito, aumenta a suscetibilidade à disfunção renal induzida por chumbo.

D. Órgãos reprodutores

A exposição a doses elevadas de chumbo é reconhecidamente um fator de risco para natimortalidade ou abortamento espontâneo. Nos estudos epidemiológicos avaliando o impacto da exposição a baixos níveis de chumbo sobre desfechos reprodutivos, tais como baixo peso ao nascer, parto prematuro ou aborto espontâneo, os resultados obtidos foram inconclusivos. Contudo, em um estudo caso-controle bem delineado e estabelecido, detectou-se uma razão de probabiilidade para aborto espontâneo de 1,8 (IC de 95% entre 1,1 e 3,1) para cada 5 mcg/dL de aumento na concentração sanguínea de chumbo na mãe para limites aproximados de 5 a 20 mcg/dL. Pesquisas recentes associaram exposição pré-natal a concentrações baixas de chumbo (p. ex., concentrações sanguíneas maternas entre 5 e 15 mcg/dL) a prejuízos no desenvolvimento físico e cognitivo avaliados no período neonatal e na primeira infância. No sexo masculino, concentrações sanguíneas acima de 40 mcg/dL têm sido associadas a produção aberrante ou reduzida de espermatozoides.

E. Trato gastrintestinal

A intoxicação moderada causa perda de apetite, constipação intestinal e, mais raramente, diarreia. Concentrações mais altas podem causar episódios intermitentes de cólica abdominal intensa ("cólica saturnínica"). O mecanismo por trás da cólica saturnínica não foi esclarecido, mas acredita-se que envolva a contração espasmódica de músculos lisos da parede intestinal mediada por alterações na transmissão sináptica na junção neuromuscular da musculatura lisa. Nos indivíduos muito expostos e com higiene dental precária, a reação do metal circulante com íons de enxofre liberados pela ação microbiana pode produzir depósitos escuros de sulfato de chumbo na borda gengival ("linha de chumbo gengival"). Embora no passado fosse mencionada como um sinal diagnóstico importante, atualmente essa linha gengival é um sinal relativamente raro da exposição ao chumbo.

F. Sistema cardiovascular

Dados epidemiológicos, experimentais e mecanicistas *in vitro* indicam que a exposição ao chumbo aumenta a pressão arterial em indivíduos suscetíveis. Em populações submetidas a exposição ambiental ou ocupacional, a concentração sanguínea desse metal está associada a aumento nas pressões sistólica e diastólica arteriais. Em pesquisas realizadas com homens e mulheres de meia-idade ou idosos observou-se que níveis de exposição ao chumbo relativamente baixos na população geral seriam fatores de risco independentes para hipertensão arterial. Além disso, estudos epidemiológicos sugerem que níveis baixos a moderados de exposição representam fator de risco para aumento da mortalidade por causa cardiovascular. O chumbo também aumenta a pressão arterial em animais experimentais.

O efeito pressor do chumbo talvez seja mediado por interação com a contração da musculatura lisa vascular mediada por cálcio, assim como por geração de estresse oxidativo e interferência associada nas vias de sinalização do óxido nítrico.

Principais formas de intoxicação por chumbo

A. Intoxicação por chumbo inorgânico (Tabela 57-1)

1. Aguda — A intoxicação aguda por chumbo inorgânico é rara atualmente. Costuma resultar de inalação industrial de grandes quantidades de óxido de chumbo na forma de fragmentos de tinta com base em chumbo; pequenos objetos, como brinquedos pintados ou fabricados com chumbo, ou alimentos e bebidas contaminados. A instalação de sintomas graves em geral requer vários dias ou semanas de exposição recorrente, e os sinais e sintomas manifestos são cólica ou aqueles típicos de encefalopatia. É possível encontrar evidências de anemia hemolítica (ou anemia com pontilhado basofílico, caso a exposição tenha sido subaguda) e aumento das aminotransferases hepáticas.

O diagnóstico de intoxicação aguda por chumbo inorgânico pode ser difícil e, dependendo dos sintomas de apresentação, essa condição pode ser confundida com apendicite, úlcera péptica, cólica biliar, pancreatite ou meningite infecciosa. Os quadros subagudos com cefaleia, fadiga, cólicas abdominais intermitentes, mialgia e artralgia com frequência são confundidos com doença viral tipo *influenza*. Nos casos em que tiver havido ingestão de fragmentos de tinta, verniz ou pesos contendo chumbo, será possível identificar opacidades na radiografia do abdome.

2. Crônica — O paciente com intoxicação crônica por chumbo geralmente se apresenta com achados multissistêmicos, incluindo queixas de anorexia, fadiga e mal-estar; queixas neurológicas, incluindo cefaleia, dificuldade de concentração e irritabilidade ou depressão; fraqueza, artralgia ou mialgia, e sintomas gastrintestinais. Deve-se suspeitar desse tipo de intoxicação sempre que um paciente se apresentar com cefaleia, dor abdominal e anemia; e, menos frequentemente, com neuropatia motora, gota e insuficiência renal. O diagnóstico de intoxicação crônica por chumbo deve ser considerado em qualquer criança com déficit neurocognitivo, retardo no crescimento ou atraso do desenvolvimento. É importante ressaltar que os efeitos colaterais produzidos por chumbo com grande significância para a saúde pública, como redução subclínica no desenvolvimento neurológico de crianças e hipertensão arterial em adultos, geralmente são inespecíficos e talvez não chamem a atenção do médico.

O diagnóstico de intoxicação deve ser confirmado com dosagem de chumbo no sangue total. Embora esse exame reflita a concentração do metal contida no momento no sangue e nos tecidos moles, a maioria dos pacientes com doença relacionada com chumbo apresenta concentrações acima da variação normal. As concentrações sanguíneas médias na América do Norte e na Europa foram reduzidas em 90% nas últimas décadas, e estimou-se a média geométrica da concentração sanguínea de chumbo em 2005 a 2006 nos Estados Unidos em 1,29 mcg/dL. Embora seja fundamentalmente um instrumento de pesquisa, a concentração de chumbo nos ossos avaliada pela quantificação de linhas K com fluorescência de raios X tem sido correlacionada com exposição cumulativa a longo prazo, e sua relação com diversas doenças associadas a chumbo vem sendo objeto de pesquisas em andamento. A medição da excreção desse metal na urina após dose única de agente quelante (o assim chamado "teste de provocação com quelante") reflete principalmente o conteúdo de chumbo em tecidos moles e talvez não seja um marcador confiável de exposição a longo prazo, exposição remota ou carga de chumbo no esqueleto ósseo. Em razão do período de latência para elevação dos precursores de heme na circulação induzida por chumbo, o achado de concentração sanguínea do metal igual ou superior a 30 mcg/dL sem aumento concomitante na zinco-protoporfirina sugere exposição recente.

B. Intoxicação por chumbo orgânico

A intoxicação por compostos orgânicos de chumbo atualmente é muito rara, em grande parte em razão da abolição mundial do uso de chumbo tetraetílico e tetrametílico como aditivos antidetonantes na gasolina. Entretanto, compostos orgânicos de chumbo como estearato de chumbo ou naftenato de chumbo ainda estão em uso em alguns processos comerciais. Em razão de sua volatilidade ou lipossolubilidade, esses compostos tendem a ser bem absorvidos pelo trato respiratório ou pela pele. Os compostos orgânicos de chumbo atingem predominantemente o SNC, produzindo efeitos dependentes da dose, incluindo déficit neurocognitivo, insônia, delírio, alucinações, tremores, convulsão e morte.

Tratamento

A. Intoxicação por chumbo inorgânico

O tratamento da intoxicação por chumbo inorgânico requer interrupção imediata da exposição, cuidados de suporte e uso judicioso de terapia com quelante. (A quelação será discutida mais adiante neste capítulo.) A encefalopatia por chumbo é uma emergência médica que requer atenção em unidade intensiva. O edema cerebral pode ser reduzido com corticosteroides e manitol, e talvez haja necessidade de anticonvulsivantes para tratamento de convulsões. A presença de opacidades à radiografia do abdome sugere a presença de objetos de chumbo retidos, o que implica procedimento de descontaminação gastrintestinal. Deve-se manter débito urinário adequado, mas evitando superhidratação. Administra-se **edetato dissódico de cálcio ($CaNa_2$ EDTA)** com posologia de 1.000 a 1.500 mg/m^2/dia (cerca de 30 a 50 mg/kg/dia) em infusão contínua por até cinco dias. Alguns médicos defendem que o tratamento com quelação para encefalopatia por chumbo seja iniciado com injeção intramuscular de **dimercaprol**, seguida em quatro horas pela administração concomitante do mesmo dimercaprol e EDTA. A quelação parenteral deve ser limitada a cinco dias (ou menos), momento em que será substituída por outro quelante administrado por via oral, como **succímer**. O desfecho esperado para a quelação é a resolução dos sintomas ou retorno ao normal da concentração sanguínea de chumbo. Nos pacientes com exposição crônica, a suspensão da quelação pode ser seguida por efeito rebote na concentração sanguínea de chumbo à medida que ocorre redistribuição a partir das reservas ósseas.

Enquanto a maioria dos médicos apoia a quelação de pacientes sintomáticos com elevação na concentração sanguínea de chumbo, a decisão sobre quelação em pacientes assintomáticos é mais controversa. Desde 1991, os CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recomendam que se proceda à quelação de todas as crianças com chumbo sanguíneo igual ou superior a 45 mcg/dL. Contudo, em um recente ensaio

randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliando o uso de succímer em crianças com chumbo sanguíneo entre 25 e 44 mcg/dL, não foram constatados benefícios sobre a função neurocognitiva ou redução do chumbo sanguíneo em longo prazo. O uso profilático de agentes quelantes em locais de trabalho não deve substituir a redução ou a prevenção de exposição em excesso.

A condução de casos de crianças e adultos com elevação na concentração sanguínea de chumbo deve incluir esforços para identificar e reduzir possíveis fontes de exposição futura. Muitas agências locais, estaduais e federais mantêm programas de prevenção de intoxicação por chumbo que podem auxiliar na condução dos casos. Indica-se o rastreamento de familiares e colegas de trabalho dos pacientes com intoxicação por esse metal para investigação do alcance da exposição. Embora o nível de alerta para chumbo sanguíneo segundo o CDC (10 mcg/dL) não tenha sido revisado desde 1991, são bem conhecidos os efeitos colaterais de níveis inferiores a este sobre crianças, e tem-se dado ênfase às medidas preventivas para exposição ao chumbo. Apesar de as normas da *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) criadas no final da década de 1970 determinarem que os trabalhadores sejam retirados de ambientes com exposição ao chumbo sempre que apresentarem concentrações sanguíneas acima de 50 a 60 mcg/dL, um painel de especialistas em 2007 recomendou que a retirada deva ser iniciada a partir de uma única dosagem com nível de chumbo acima de 30 mcg/dL, ou com duas medições consecutivas com intervalo de quatro semanas de 20 mcg/dL. As metas a longo prazo estabelecidas para trabalhadores são para manter os níveis de chumbo abaixo de 10 mcg/dL e para gestantes evitarem exposição ocupacional ou relacionada com lazer que resulte em níveis sanguíneos acima de 5 mcg/dL. As normas da EPA (*Environmental Protection Agency*) vigentes desde 2010 determinam que os construtores que realizem reformas, consertos e pinturas em residências construídas antes de 1978 e em locais ocupados por crianças devem ser certificados e seguir normas específicas de trabalho para prevenção de contaminação por chumbo.

B. Intoxicação por chumbo orgânico

O tratamento inicial consiste em descontaminação da pele e prevenção de exposição adicional. O tratamento das convulsões requer o uso de anticonvulsivantes apropriados. Pode-se tentar quelação empírica caso haja concentrações altas de chumbo no sangue.

Arsênico

O arsênico é um elemento que ocorre naturalmente na crosta terrestre, com longa história de uso como constituinte de produtos comerciais e industriais, como componente de produtos farmacêuticos e como agente de envenenamento deliberado. Dentre as aplicações comerciais recentes do arsênico estão seu uso na manufatura de semicondutores, conservantes de madeira para aplicação industrial (p. ex., madeira naval ou postes elétricos), ligas não ferrosas, vidro, inseticidas e formicidas em forma de gel e produtos farmacêuticos veterinários. Em algumas regiões do mundo, a água do solo pode conter níveis altos de arsênico que tenham vazado de depósitos minerais naturais. A presença de arsênico na água potável no delta do Ganges na Índia e em Bangladesh atualmente é reconhecida como um dos maiores problemas ambientais do mundo. A arsina, um gás de hidreto de arsênico (AsH_3), é utilizada predominantemente em semicondutores, mas também pode ser produzida acidentalmente quando uma combinação natural de minerais contendo arsênico entra em contato com soluções ácidas.

É de interesse histórico que a solução de Fowler, que contém 1% de arsenito de potássio, tenha sido amplamente utilizada como medicamento para muitas doenças entre o século XVIII e meados do século XX. Os arsenicais orgânicos foram os primeiros antimicrobianos*, tendo sido amplamente usados na primeira metade do século XX até serem suplantados pelas sulfonamidas e por outros agentes mais efetivos e menos tóxicos.

Outros arsenicais orgânicos, em especial a lewisita (dicloro-[2-clorovinil]arsina), foram desenvolvidos no início do século XX como arma química. O trióxido de arsênico foi reintroduzido na farmacopeia dos Estados Unidos no ano 2000 como medicamento órfão para tratar recidiva de leucemia promielocítica aguda, e seu uso tem sido expandido em protocolos experimentais para tratamento de câncer (ver Capítulo 54). O melarsoprol, outro arsênico trivalente, é usado no tratamento da tripanossomíase africana avançada (ver Capítulo 52).

Farmacocinética

Os compostos solúveis de arsênico são bem absorvidos pelos tratos respiratório e gastrintestinal (Tabela 57-1). A absorção percutânea é limitada, mas pode ser clinicamente significativa após exposição intensa a reagentes de arsênico concentrado. A maior parte do arsênico inorgânico absorvido é submetida à metilação, principalmente no fígado, a ácido monometilarsônico e ácido dimetilarsônico que são secretados, juntamente com o arsênico inorgânico residual, pela urina. Quando a absorção crônica diária é inferior a 1.000 mcg de arsênico inorgânico insolúvel, aproximadamente dois terços da dose absorvida são excretados na urina em 2 a 3 dias. Após ingestões maciças, a meia-vida de eliminação é prolongada. A inalação de compostos de arsênico de baixa solubilidade pode resultar em retenção prolongada nos pulmões e talvez não se reflita em maior excreção urinária de arsênico. Esse elemento se liga a grupos sulfidrila presentes em tecidos ceratinizados e, cessada a exposição, é possível encontrar níveis elevados em pelos, unhas e pele mesmo após os valores urinários terem voltado ao normal. Entretanto, a presença de arsênico em pelos e unhas como resultado de deposição externa talvez seja indistinguível daquela decorrente de absorção interna.

Farmacodinâmica

Acredita-se que os compostos arsenicais exerçam seus efeitos tóxicos por diversos modos de ação. A interferência na função enzimática pode resultar de ligação com grupo sulfidrila por arsênico trivalente ou por substituição de fosfato. O arsênico inorgânico ou seus metabólitos talvez induzam estresse oxidativo, alterem a expressão gênica e interfiram na transdução de sinalização celular. Embora, considerando a base molar, o arsênico trivalente inorgânico (As^{3+}, arsenito) geralmente seja 2 a 10 vezes mais tóxico do que o arsênico pentavalente inorgânico (As^{5+}, arsenato), sabe-se que há interconversão *in vivo*, e observou-se todo o espectro de toxicidade do arsênico após exposição suficiente de ambas as formas. Pesquisas recentes sugerem

* N. de R.T. A bala mágica" ("*magic bullet*") de Paul Ehrlich para a sífilis (arsfenamina, Salvarsan) era um arsenical.

que a forma trivalente dos metabólitos metilados (p. ex., ácido monometilarsônico [MMA^{III}]) seja mais tóxica do que os compostos inorgânicos originais. A menor eficiência na metilação de MMA a DMA, resultando em maior porcentagem de MMA na urina, tem sido associada a aumento do risco de efeitos colaterais crônicos. A metilação do arsênico requer a presença de *S*-adenosilmetionina, um doador universal de metil no organismo, e os distúrbios associados ao arsênico no metabolismo do carbono 1 podem ressaltar alguns efeitos epigenéticos induzidos pelo arsênico, como alteração na expressão gênica. O arsênico é comprovadamente carcinogênico em seres humanos e tem sido associado a câncer de pulmão, pele e bexiga. Os organismos marinhos podem conter grandes quantidades do arsênico orgânico trimetilado arsenobetaína, assim como grande variedade de arsenoaçúcares e arsenolipídeos. A arsenobetaína não produz efeitos tóxicos conhecidos quando ingerida por mamíferos e é excretada inalterada na urina; os arsenoaçúcares são parcialmente metabolizados a ácido dimetilarsínico. Recentemente identificou-se o ácido tio-dimetilarsínico como um metabólito comum, mas menor, do arsênico em seres humanos, com significado toxicológico desconhecido.

Principais formas de intoxicação por arsênico

A. Intoxicação aguda por arsênico inorgânico

Minutos a horas após a exposição a altas doses (dezenas a centenas de miligramas) de compostos arsenicais inorgânicos insolúveis, muitos sistemas são afetados. Os sinais e sintomas gastrintestinais iniciais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Derrame capilar difuso e perda gastrintestinal de líquidos podem causar hipotensão, choque e morte. A toxicidade cardiopulmonar, incluindo cardiomiopatia congestiva, edema pulmonar cardiogênico ou não cardiogênico e arritmias ventriculares, pode ocorrer imediatamente ou após algumas semanas. A pancitopenia costuma ocorrer em uma semana, e o pontilhado basofílico de eritrócitos surge logo após. Os efeitos sobre o SNC, incluindo delírio, encefalopatia e coma, podem ocorrer nos primeiros dias de intoxicação. Após 2 a 6 semanas, é possível surgir neuropatia periférica sensório-motora ascendente. Essa neuropatia finalmente pode envolver a musculatura proximal e causar insuficiência respiratória neuromuscular. Meses após uma intoxicação aguda, é possível identificar estrias brancas (linhas de Aldrish-Mees) nas unhas.

A possibilidade de intoxicação aguda por arsênico inorgânico deve ser considerada em indivíduos que se apresentem com gastrenterite de instalação súbita associada à hipotensão e acidose metabólica. As suspeitas crescem quando a esses achados iniciais acrescentam-se disfunção cardíaca, pancitopenia e neuropatia periférica. O diagnóstico pode ser confirmado com a demonstração de quantidades aumentadas de arsênico inorgânico e seus metabólitos na urina (caracteristicamente na ordem de vários milhares de microgramas nos primeiros 2 a 3 dias após a intoxicação aguda sintomática). O arsênico desaparece rapidamente do sangue e, exceto em pacientes anúricos, os níveis sanguíneos não devem ser usados com propósitos diagnósticos. O tratamento é feito com base em descontaminação intestinal, cuidados intensivos de suporte e quelação imediata com **unitiol**, 3 a 5 mg/kg por via intravenosa a cada 4 a 6 horas, ou **dimercaprol**, 3 a 5 mg/kg por via intramuscular a cada 4 a 6 horas. Em pesquisas realizadas em animais, a eficácia da quelação foi maior quando administrada minutos após a exposição; portanto, se a suspeita for grande, o tratamento não deve ser postergado dias a semanas até que se possa obter confirmação laboratorial.

O succímer também se mostrou efetivo em modelos animais e possui maior índice terapêutico que o dimercaprol. Entretanto, como nos Estados Unidos só se encontra disponível para administração oral, seu uso não é aconselhável para tratamento inicial de intoxicação aguda por arsênico, uma vez que a gastrenterite intensa e o edema esplâncnico provavelmente limitariam a absorção por essa via de administração.

B. Intoxicação crônica por arsênico inorgânico

A intoxicação crônica por arsênico inorgânico também resulta em sinais e sintomas multissistêmicos. Efeitos não carcinogênicos francos podem ser evidenciados após absorção crônica de mais de 0,01 mg/kg/dia (~ 500 a 1.000 mcg/dia em adultos). O período até o aparecimento dos sintomas varia com a dose e com a tolerância interindividual. Sintomas constitucionais como fadiga, perda de peso e fraqueza podem estar presentes, assim como anemia, queixas gastrintestinais inespecíficas e neuropatia periférica sensório-motora, particularmente disestesia com distribuição em meia e luva. As alterações cutâneas — entre os efeitos mais característicos — normalmente se desenvolvem anos após a exposição e incluem hiperpigmentação com padrão em "pingos de chuva" e hiperceratoses envolvendo mãos e pés (Figura 57-1). Também podem ocorrer doença vascular periférica e hipertensão porta não cirrótica. Estudos epidemiológicos sugerem uma possível ligação entre hipertensão arterial, diabetes melito, doença respiratória crônica não maligna e resultados adversos na reprodução. Muitos anos após a exposição a doses de arsênico não suficientemente altas para desencadear outros efeitos agudos ou crônicos, podem surgir câncer de pulmão, pele, bexiga e, possivelmente, de outras localizações.

A administração de arsenito em esquemas quimioterápicos contra câncer, frequentemente em doses diárias de 10 a 20 mg durante semanas a poucos meses, foi associada a prolongamento do intervalo QT no ECG e, ocasionalmente, a arritmias ventriculares malignas, como torsades de pointes.

O diagnóstico de intoxicação crônica por arsênico envolve a integração de achados clínicos com a confirmação de exposição. A concentração urinária somada de arsênico inorgânico e seus metabólitos primários MMA e DMA é inferior a 20 mcg/L na população geral. A elevação na concentração urinária associada aos efeitos adversos francos pode retornar ao normal dias após a cessação da exposição. Considerando a grande quantidade de arsênico orgânico não tóxico, todos os frutos do mar devem ser evitados por no mínimo três dias antes da coleta de urina com propósitos diagnósticos. O conteúdo de arsênico em pelos e unhas (normalmente inferior a 1 ppm) algumas vezes revela exposição passada, mas os resultados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista a possibilidade de contaminação externa.

A condução de pacientes com intoxicação crônica por arsênico consiste primariamente na interrupção da exposição e em cuidados inespecíficos de suporte. Embora, nos pacientes sintomáticos com concentração urinária alta de arsênico, possa-se considerar a utilização empírica de quelação oral de curto prazo com **unitiol** ou **succímer**, não foram comprovados benefícios adicionais em comparação com suspensão isolada da exposição. Estudos preliminares sugerem que a suplementação



FIGURA 57-1 Lesões dermatológicas associadas à ingestão crônica de arsênico na água de beber. (Fotografia cortesia de Dipankar Chakraborti, Ph.D.)

dietética com folato — que se acredita seja um cofator na metilação do arsênico — tenha algum valor em indivíduos expostos, particularmente do sexo masculino e com deficiência de folato.

C. Intoxicação por gás arsina

O envenenamento por gás arsina produz um padrão distintivo de intoxicação dominado por efeitos hemolíticos profundos. Após período de latência, que pode variar de 2 a 24 horas após a inalação (dependendo do grau de exposição), ocorre hemólise intravascular maciça. Os sintomas iniciais incluem mal-estar, cefaleia, dispneia, fraqueza, náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e hemoglobinúria. Insuficiência renal oligúrica, consequência de depósito de hemoglobina nos túbulos renais, frequentemente surge em 1 a 3 dias. Nas exposições maciças, podem ocorrer efeitos letais sobre a respiração celular antes do desenvolvimento de insuficiência renal. Os níveis urinários de arsênico aumentam, mas raramente há oportunidade de confirmar o diagnóstico durante o período crítico de doença. O tratamento se baseia em cuidados intensivos de suporte — incluindo exsanguineotransfusão, hidratação agressiva e, nos casos com insuficiência renal, hemodiálise. Os agentes quelantes atualmente disponíveis não se mostraram clinicamente úteis nos casos de envenenamento por arsina.

MERCÚRIO

O mercúrio metálico, o único metal que se encontra na forma líquida em condições normais, desde a antiguidade vem atraindo o interesse acadêmico e científico. Cedo descobriu-se que a mineração de mercúrio era uma atividade perigosa para a saúde. Como a utilização industrial de mercúrio se tornou comum nos últimos 200 anos, novas formas de toxicidade foram sendo identificadas em associação às diversas transformações do metal. No início dos anos de 1950, uma misteriosa epidemia de malformações congênitas e de doenças neurológicas ocorreu na vila de pescadores de Minamata no Japão. Descobriu-se que o agente causador foi o metilmercúrio contaminando frutos do mar a partir da descarga industrial de uma fábrica localizada nas proximidades. Além do mercúrio elementar e do alquilmercúrio (incluindo o metilmercúrio), outros mercuriais importantes são sais de mercúrio inorgânico e compostos de aril mercúrio, cada um deles com padrão clínico relativamente peculiar de toxicidade.

O mercúrio é minerado predominantemente como HgS em combinação natural no cinábrio, para então ser convertido comercialmente a diversas formas químicas. As principais aplicações comerciais e industriais do mercúrio são encontradas na produção eletrolítica de cloro e soda cáustica; na manufatura de equipamentos elétricos, termômetros e outros instrumentos; em lâmpadas fluorescentes, e em amálgama dentário. A utilização ampla do mercúrio elementar na produção artesanal de ouro é um problema crescente em diversos países em desenvolvimento. O uso de mercúrio na indústria farmacêutica e em biocidas foi substancialmente reduzido nos últimos anos, mas ainda pode ser encontrado em antissépticos e em medicamentos populares. O timerosal, um conservante organomercurial em parte metabolizado a etilmercúrio, foi removido de quase todas as vacinas em que era utilizado. A exposição ambiental ao mercúrio a partir da queima de combustíveis fósseis, ou a bioacumulação de metilmercúrio em peixes, continua sendo fonte de preocupação em algumas regiões do mundo. Há exposição a baixas concentrações de mercúrio a partir de restaurações dentárias feitas com amálgama, mas não se confirmou toxicidade sistêmica a partir dessa fonte.

Farmacocinética

A absorção de mercúrio varia consideravelmente dependendo da forma química do metal. O mercúrio elementar é muito volátil e pode ser absorvido pelos pulmões (Tabela 57-1). O metal é mal absorvido pelo trato gastrintestinal íntegro. A inalação de mercúrio é a principal forma de exposição ocupacional. Os compostos orgânicos de alquilmercúrio de cadeia curta são voláteis e potencialmente maléficos tanto por inalação quanto por ingestão. A absorção percutânea do mercúrio metálico e do mercúrio inorgânico pode representar um problema clínico após exposição maciça aguda ou crônica a longo prazo. Os compostos de alquilmercúrio parecem ser bem absorvidos pela pele, e o contato agudo com poucas gotas de dimetilmercúrio tem resultado em toxidade tardia grave. Após a absorção, o mercúrio é distribuído aos tecidos em poucas horas, sendo que a concentração máxima ocorre nos rins. O mercúrio inorgânico é excretado na urina e nas fezes. A excreção segue um modelo de multicompartimentos: a maior parte é excretada em

semanas a meses, mas uma fração pode ficar retida nos rins e no cérebro por anos. Após inalação de vapor de mercúrio elementar, os níveis urinários de mercúrio declinam com meia-vida de cerca de 1 a 3 meses. O metilmercúrio, com meia-vida no sangue e no corpo total de aproximadamente 50 dias, é excretado na bile e na circulação êntero-hepática, com mais de dois terços posteriormente excretados nas fezes. O mercúrio se liga a grupos sulfidrila nos tecidos ceratinizados e, assim como ocorre com o chumbo e o arsênico, são encontrados traços nos pelos e nas unhas.

Principais formas de intoxicação por mercúrio

O mercúrio interage com grupos sulfidrila *in vivo*, inibindo enzimas e alterando membranas celulares. O padrão clínico de intoxicação por mercúrio depende em grande parte da forma química do metal e da via e intensidade da exposição.

A. Aguda

A inalação aguda de vapores de mercúrio elementar pode causar pneumonite química e edema pulmonar não cardiogênico. É possível haver gengivoestomatite aguda e sequelas neurológicas (ver texto a seguir). A ingestão aguda de sais de mercúrio inorgânico, como cloreto de mercúrio, pode resultar em gastrenterite hemorrágica corrosiva potencialmente letal, seguida em horas ou dias por necrose tubular aguda e insuficiência renal oligúrica.

B. Crônica

A intoxicação crônica por inalação de vapor de mercúrio resulta na tríade clássica formada por tremor, distúrbios neuropsiquiátricos e gengivoestomatite. O tremor costuma se iniciar como tremor fino, podendo evoluir para movimentos coreiformes dos membros. As manifestações neuropsiquiátricas são comuns e incluem perda de memória, fadiga, insônia e anorexia. É possível haver mudanças insidiosas no humor com timidez, recolhimento e depressão juntamente com raiva explosiva ou rubor (um padrão de comportamento referido como **eretismo**). Pesquisas recentes sugerem que a exposição a doses pequenas pode produzir efeitos neurológicos subclínicos. Após exposição a doses altas, pode ocorrer gengivoestomatite, algumas vezes acompanhada por amolecimento de dentes. Com testes eletrodiagnósticos, é possível detectar lesão de nervo periférico, mas é raro que haja neuropatia periférica franca. A acrodinia é uma reação idiossincrásica rara à exposição subaguda ou crônica ao mercúrio e ocorre principalmente em crianças. Caracteriza-se por eritema doloroso dos membros e pode estar associada a hipertensão arterial, diaforese, anorexia, insônia, irritabilidade ou apatia e exantema miliar. A exposição crônica a sais de mercúrio inorgânico, algumas vezes via aplicação tópica em cremes cosméticos, tem sido associada a sintomas neurológicos e toxicidade renal em relatos de caso e séries de casos.

A intoxicação por metilmercúrio afeta principalmente o SNC e resulta em parestesias, ataxia, disacusia, disartria e redução progressiva do campo visual. Os sinais e sintomas da intoxicação podem surgir várias semanas a meses após o início da exposição. O metilmercúrio é uma toxina que afeta a função reprodutiva. A exposição pré-natal a doses elevadas pode levar a retardo mental e síndrome tipo paralisia cerebral no concepto. A exposição pré-natal a baixas concentrações de metilmercúrio tem sido associada a risco de déficit subclínico no desenvolvimento neurológico.

Em um relatório publicado em 2004 pelo Comitê de Revisão Sobre Segurança de Vacinas (*Immunization Safety Review Committee*) do *Institute of Medicine*, concluiu-se que as evidências disponíveis seriam favoráveis à rejeição de relação causa-efeito entre as vacinas contendo timerosal e o autismo. De forma semelhante, em um recente estudo de coorte retrospectivo conduzido pelos CDC, não se confirmou associação causal entre exposição precoce pré-natal ou pós-natal a vacinas contendo timerosal e distúrbios neuropsicológicos tardios na infância.

O dimetilmercúrio é uma forma de mercúrio orgânico raramente encontrada, mas bastante neurotóxica, podendo ser letal em pequenas quantidades.

O diagnóstico de intoxicação por mercúrio envolve a integração dos dados obtidos com anamnese, exame físico e exames laboratoriais confirmatórios ou outras evidências de exposição. Se não houver exposição ocupacional, a concentração urinária do metal costuma ser inferior a 5 mcg/L, e o mercúrio corporal total é inferior a 5 mcg/L. Em 1990, o Comitê para Índices de Exposição Biológica (*Biological Exposure Index* [BEI] *Committee*) da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) recomendou que a exposição em locais de trabalho deveria resultar em concentração urinária inferior a 35 mcg por grama de creatinina e concentração de mercúrio corporal total inferior a 15 mcg/L após uma semana de trabalho. Para reduzir o risco de neurotoxicidade por metilmercúrio, a *Food and Drug Administration* (FDA) tem advertido a gestantes, mulheres que possam estar grávidas, lactantes e crianças menores a evitar consumir peixes com níveis elevados de mercúrio (p. ex., peixe-espada) e a limitar o consumo de peixes com baixo teor de mercúrio a não mais que 340 g (ou duas refeições médias) por semana.

Tratamento

A. Exposição aguda

Além dos cuidados de suporte intensivos, a quelação imediata com **unitiol**, pelas vias oral ou intravenosa, **dimercaprol** intramuscular ou **succímer** oral pode ser útil para reduzir a nefrotoxicidade após exposição aguda a sais de mercúrio inorgânico. A hidratação agressiva ajuda a manter o débito urinário, mas, se houver insuficiência renal aguda, é possível que haja necessidade de hemodiálise ou de hemodiafiltração em conjunto com quelação. Considerando que a eficácia da quelação declina com o tempo decorrido desde a exposição, o tratamento não deve ser postergado até que se instale oligúria ou outros efeitos sistêmicos importantes.

B. Exposição crônica

O **unitiol** e o **succímer** aumentam a excreção urinária de mercúrio após inalação aguda ou crônica de mercúrio elementar, mas o impacto desse tratamento sobre a evolução clínica não foi determinado. Demonstrou-se que o dimercaprol redistribui o mercúrio a partir de outros tecidos para o SNC e, como o cérebro é um órgão alvo chave, esse agente não deve ser usado no tratamento de indivíduos expostos a mercúrio elementar ou orgânico. Dados limitados sugerem que succímer, unitiol

e *N*-acetil-L-cisteína (NAC) aumentem a depuração do metil-mercúrio.

■ FARMACOLOGIA DOS QUELANTES

Os agentes quelantes são fármacos usados para prevenir ou reverter os efeitos tóxicos de um metal pesado sobre uma enzima ou outro alvo celular, ou para acelerar a eliminação de metal do organismo. Ao formar um complexo com o metal pesado, o agente quelante o deixa indisponível para interações tóxicas com grupos de enzimas funcionais ou outras proteínas, coenzimas, nucleófilos celulares e membranas. Os agentes quelantes contêm um ou mais átomos coordenados, geralmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio, que doam um par de elétrons a um íon metal catiônico para formar uma ou mais ligações covalentes coordenadas. Dependendo do número de ligações, o complexo pode ser denominado mono, bi ou polidentado. A Figura 57-2 apresenta o quelante hexadentado formado pela interação de edetato (etilenodiaminotetra-acetato) com um átomo de metal, como o chumbo.

Em alguns casos, o efeito mobilizador de metal de um agente quelante terapêutico pode não apenas aumentar a excreção do metal — um efeito desejável — mas também redistribuí-lo a outros órgãos vitais. Essa possibilidade foi demonstrada para o dimercaprol, que redistribui mercúrio e arsênico ao cérebro, ao mesmo tempo em que aumenta sua excreção urinária. Embora diversos agentes quelantes tenham capacidade de mobilizar cádmio, sua tendência a redistribuí-lo aos rins e aumentar sua nefrotoxicidade impede que tenham valor terapêutico nos casos de intoxicação por esse metal.

Além de remover do organismo o metal-alvo com efeitos tóxicos, alguns agentes quelantes podem aumentar a excreção de cátions essenciais, tais como zinco, nos casos do EDTA de cálcio e do ácido dietilenotriaminopenta-acético (DTPA), e zinco e cobre, nos casos do succímer. Não se comprovou a importância clínica desse efeito, embora dados de pesquisas com animais sugiram a possibilidade de impacto adverso no desenvolvimento. Se houver necessidade de quelação prolongada durante o período pré-natal ou na primeira infância, deve-se considerar suplementação judiciosa de zinco na dieta.

Quanto maior for a meia-vida do metal em um determinado órgão, menor será a efetividade da quelação para sua remoção. Por exemplo, no caso de quelação de chumbo com EDTA de cálcio ou com succímer, ou de quelação de plutônio com DTPA, o metal será mais efetivamente removido dos tecidos moles do que dos ossos, onde a incorporação à matriz óssea resulta em retenção prolongada.

Na maioria dos casos, a capacidade dos agentes quelantes de evitar ou reduzir os efeitos adversos dos metais tóxicos parece ser maior quando tais agentes são administrados logo após a exposição aguda ao metal. O uso de agentes quelantes dias a semanas após a suspensão da exposição aguda — ou seu uso no tratamento de intoxicação crônica — ainda pode ser associado a aumento na excreção do metal. Contudo, nesse ponto da evolução, a capacidade desta maior excreção de mitigar o efeito patológico da exposição ao metal talvez esteja reduzida.

Os agentes quelantes mais importantes atualmente em uso nos Estados Unidos serão descritos a seguir.

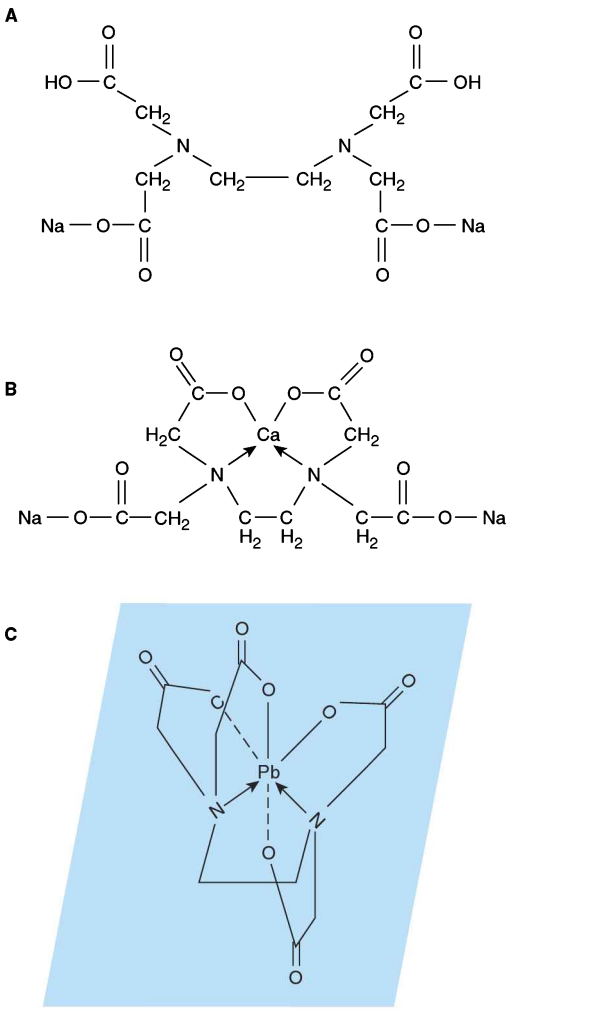
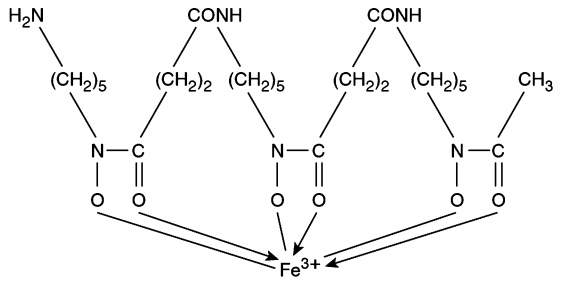


FIGURA 57-2 Formação de sal e quelato com edetato (etilenodiaminotetra-acetato, EDTA). **A**: Em uma solução com sal de cálcio dissódico de EDTA, os íons sódio e hidrogênio encontram-se química e biologicamente disponíveis. **B**: Em soluções de edetato de cálcio dissódico, o cálcio se encontra ligado ao nitrogênio por ligações covalentes coordenadas e por ligações iônicas usuais. **C**: No quelato chumbo-edetato, o chumbo é incorporado a cinco anéis heterocíclicos. (Modificada e reproduzida com permissão de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*. 7th ed. Originalmente publicada por Lange Medical Publications. McGraw-Hill, 1980.)

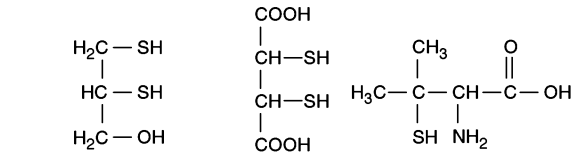
DIMERCAPROL (2,3-DIMERCAPTOPROPANOL, BAL)

O dimercaprol (Figura 57-3), um líquido oleoso, incolor e com odor intenso semelhante ao de mercaptano, foi desenvolvido na Grã-Bretanha durante a Segunda Guerra Mundial como antídoto terapêutico contra o envenenamento produzido pela arma química lewisita contendo arsênico. Ficou, então, conhecido como *British anti-Lewisite*, ou BAL. Considerando que as soluções aquosas de dimercaprol são instáveis e sofrem oxidação rapidamente, o medicamento é dispensado em solução de óleo de amendoim a 10% e deve ser administrado por injeção intramuscular, frequentemente dolorosa.

Em modelos animais, o dimercaprol evita e reverte a inibição pelo arsênico das enzimas que contêm sulfidrila e, quando



Feroxamina



Dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol) | Succímer (DMSA) | Penicilamina

FIGURA 57-3 Estrutura química de diversos quelantes. A feroxamina (ferioxamina) sem o ferro quelado é a deferoxamina. Aqui, é representada para mostrar os grupos funcionais; o ferro é, na realidade, mantido em um sistema de aprisionamento. As estruturas *in vivo* dos complexos metal-quelante para dimercaprol, succímer, penicilamina e unitiol (ver texto) não são conhecidas e talvez envolvam a formação de ligações dissulfeto com aminoácidos. (Modificada e reproduzida com permissão de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology.* 7th ed. Originalmente publicada por Lange Medical Publications. McGraw-Hill, 1980.)

administrado logo após a exposição, tem capacidade de proteger contra os efeitos letais de arsenicais inorgânicos e orgânicos. Os dados obtidos em seres humanos indicam que o medicamento pode aumentar a taxa de excreção de arsênico e de chumbo, com possível benefício terapêutico no tratamento de intoxicação aguda por arsênico, chumbo e mercúrio.

Indicações e toxicidade

O dimercaprol está aprovado pela FDA para tratamento como agente único de envenenamento agudo por arsênico e mercúrio inorgânicos e para tratamento de envenenamento grave por chumbo quando usado em combinação com edetato dissódico de cálcio (EDTA; ver adiante). Embora os estudos sobre seu metabolismo em seres humanos sejam limitados, o dimercaprol parece ser rapidamente absorvido e metabolizado após administração intramuscular, sendo excretado pelos rins em 4 a 8 horas. Os modelos animais indicam que talvez haja excreção biliar, mas o papel dessa via de excreção em seres humanos e outros detalhes de sua biotransformação seguem sem esclarecimento.

Quando usado em doses terapêuticas, o dimercaprol foi associado a alta incidência de efeitos colaterais, incluindo hipertensão arterial, taquicardia, náuseas, vômitos, lacrimejamento, salivação, febre (particularmente em crianças) e dor no local da injeção. Seu uso também foi associado a trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina — fatores que podem limitar as injeções intramusculares em razão do risco de formação de hematoma no local da injeção. Apesar de seus efeitos protetores em animais agudamente intoxicados, o dimercaprol pode provocar redistribuição de arsênico e mercúrio para o sistema nervoso central, e não está indicado para tratamento dos casos com intoxicação crônica. Os análogos hidrossolúveis do dimercaprol — unitiol e succímer — apresentam maiores índices terapêuticos e o substituíram em vários cenários.

SUCCÍMER (ÁCIDO DIMERCAPTOSSUCCÍNICO, DMSA)

O succímer é um análogo hidrossolúvel do dimercaprol e, assim como este agente, em pesquisas com animais, mostrou-se capaz de prevenir e reverter a inibição induzida pelo metal de enzimas contendo sulfidrila e proteger contra os efeitos letais do arsênico. Em seres humanos, o tratamento com succímer está associado a aumento na excreção urinária e a redução na concentração sanguínea de chumbo. Também é capaz de reduzir o conteúdo de mercúrio nos rins, principais órgãos-alvo dos sais de mercúrio inorgânico. Nos Estados Unidos, o succímer é formulado apenas para uso por via oral, mas há relatos de sucesso com formulações por via intravenosa em outros países. Após administração oral, sua absorção é rápida, porém um tanto variável. Os níveis máximos de succímer ocorrem em cerca de três horas. O fármaco se liga *in vivo* ao aminoácido cisteína para formar dissulfetos mistos 1:1 e 1:2, possivelmente nos rins, e talvez sejam esses complexos que atuem como quelantes. Dados experimentais sugerem que a proteína de resistência multifármaco 2 (Mrp2, de *multidrug-resistance protein-2*), parte de um grupo de proteínas envolvidas na excreção celular de xenobióticos, facilita a excreção renal de compostos de mercúrio ligados ao succímer transformado e ao unitiol. A meia-vida de eliminação do succímer transformado é de cerca de 2 a 4 horas.

Indicações e toxicidade

O succímer foi aprovado pela FDA para o tratamento de crianças com concentrações sanguíneas de chumbo acima de 45 mcg/dL, mas também costuma ser usado em adultos. A posologia é 10 mg/kg por via oral três vezes ao dia. A administração oral de succímer produz efeitos comparáveis aos do EDTA parenteral na redução da concentração sanguínea de chumbo e superou o EDTA no tratamento em regime ambulatorial de pacientes capazes de absorver o fármaco por via oral. Contudo, a despeito da capacidade demonstrada do succímer e do EDTA de aumentar a eliminação de chumbo, seu valor na reversão de toxicidade estabelecida por esse metal ou sua capacidade de melhorar os resultados clínicos ainda deverão ser confirmados por ensaio clínico controlado com placebo. Em um trabalho recente realizado em ratos jovens expostos ao chumbo, doses elevadas de succímer reduziram a disfunção neurocognitiva produzida pelo chumbo quando administrado a animais com exposição a doses moderadas e doses elevadas do metal. Por outro lado, quando administrado ao grupo controle não exposto ao chumbo, o succímer foi associado a redução no desempenho neurocognitivo. Com base em sua ação protetora contra os efeitos do arsênico em animais e em sua capacidade de mobilizar mercúrio dos rins, o succímer também tem sido usado no tratamento de intoxicações por arsênico e por mercúrio.

Em ensaios clínicos restritos, o succímer foi bem tolerado. Ele produz impacto desprezível sobre as reservas corporais de

cálcio, ferro e magnésio, e induz leve aumento na excreção urinária de zinco e, menos constantemente, na de cobre. Esse efeito sobre o equilíbrio de oligoelementos não tem sido associado a efeitos adversos francos, mas seu impacto a longo prazo sobre o desenvolvimento nervoso não foi determinado. Os efeitos colaterais mais comuns são os distúrbios gastrintestinais, incluindo anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, que ocorrem em menos de 10% dos pacientes. Foram relatadas erupções cutâneas, algumas vezes levando à suspensão do medicamento, em menos de 5% dos pacientes. Observaram-se elevações leves e reversíveis nas aminotransferases em 6 a 10% dos pacientes, além de casos isolados de neutropenia leve a moderada.

EDETATO DISSÓDICO DE CÁLCIO (ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRACÉTICO, EDTA)

O ácido etilenodiaminotetracético (Figura 57-2) é um quelante eficiente *in vitro* de muitos metais divalentes e trivalentes. Para prevenir depleção de cálcio potencialmente letal, o fármaco deve ser administrado apenas na forma de sal dissódico de cálcio.

O EDTA penetra relativamente mal na membrana celular e, portanto, sua ação como quelante é muito melhor para íons de metais extracelulares do que para íons intracelulares.

O caráter iônico altamente polar do EDTA limita sua absorção quando administrado por via oral. Além disso, a administração oral pode aumentar a absorção de chumbo nos intestinos. Consequentemente, o EDTA deve ser administrado via infusão intravenosa. Em pacientes com função renal preservada, o EDTA é rapidamente excretado por filtração glomerular, com 50% da dose injetada aparecendo na urina em uma hora. O EDTA mobiliza chumbo de tecidos moles, causando aumento marcante em sua excreção urinária e declínio correspondente em sua concentração sanguínea. Nos pacientes com insuficiência renal, a excreção do fármaco — e seus efeitos de mobilização do metal — pode ser retardada.

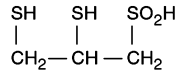
Indicações e toxicidade

O edetato dissódico de cálcio está indicado principalmente para quelação de chumbo, mas pode ser usado também em casos de envenenamento por zinco, manganês e alguns radionuclídeos pesados. A despeito das afirmações repetidas na literatura de medicina alternativa, o EDTA não tem utilidade comprovada no tratamento de doença cardiovascular aterosclerótica.

Considerando que o fármaco e os metais mobilizados são excretados pela urina, o fármaco é relativamente contraindicado em pacientes anúricos. Nesses casos, foi descrito o uso de doses baixas de EDTA em combinação com hemodiálise de alto fluxo ou hemofiltração. Há relatos de nefrotoxicidade do EDTA, mas na maioria dos casos esse efeito pode ser prevenido mantendo-se débito urinário adequado, evitando-se dose excessiva e limitando-se o curso de tratamento a cinco dias consecutivos ou menos de tratamento. O EDTA pode resultar em depleção temporária de zinco com significado clínico não esclarecido. Análogos do EDTA, os sais dissódicos de cálcio e zinco do pentetato de DTPA, têm sido usados para remover alguns metais radioisótopos transurânicos, terras-raras e de transição e, em 2004, foram aprovados pela FDA para o tratamento de contaminação por plutônio, amerício e cúrio.

UNITIOL (ÁCIDO DIMERCAPTOPROPANOSSULFÔNICO, DMPS)

O unitiol, um agente quelante dimercapto, hidrossolúvel, análogo ao dimercaprol, está disponível na Rússia e em outros antigos países soviéticos desde 1958 e na Alemanha desde 1976. Nos Estados Unidos, está disponível em farmácias de manipulação desde 1999. O unitiol pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Sua biodisponibilidade por via oral é de cerca de 50%, com níveis sanguíneos máximos em aproximadamente 3,7 horas. Mais de 80% da dose intravenosa são excretados na urina, principalmente como sulfetos cíclicos de DMPS. A meia-vida média de eliminação de unitiol total (fármaco original e produtos de sua transformação) é de cerca de 20 horas. O unitiol apresenta efeitos protetores contra a ação tóxica do mercúrio e arsênico em modelos animais, e aumenta a excreção de mercúrio, arsênico e chumbo em seres humanos. Pesquisas com animais e alguns relatos de caso sugerem que o unitiol possa ser útil no tratamento de intoxicação por compostos de bismuto.



Unitiol

Indicações e troxicidade

O unitiol não tem indicações aprovadas pela FDA, mas as pesquisas experimentais e a análise de seu perfil farmacológico e farmacodinâmico sugerem que a administração intravenosa desse fármaco seja vantajosa em comparação com o dimercaprol intramuscular ou com succímer oral para o tratamento inicial de intoxicação aguda grave por mercúrio ou arsênico inorgânicos. As formulações aquosas de unitiol (geralmente 50 mg/mL em água destilada) podem ser administradas na dosagem de 3 a 5 mg/kg a cada quatro horas por infusão intravenosa lenta ao longo de 20 minutos. Se após alguns dias de tratamento observar-se estabilização dos estados cardiovascular e gastrintestinal, talvez seja possível mudar para administração oral de 4 a 8 mg/kg a cada 6 a 8 horas. O unitiol oral também é considerado uma alternativa ao succímer oral no tratamento de intoxicação por chumbo.

O unitiol está associado a baixa incidência global de efeitos colaterais (< 4%). Reações dermatológicas autolimitadas (exantema ou urticária) são os efeitos colaterais mais comumente relatados, embora tenham sido publicados casos isolados de reações alérgicas maiores, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Considerando que a infusão intravenosa rápida pode produzir vasodilatação e hipotensão, o unitiol deve ser administrado em infusão lenta ao longo de 15 a 20 minutos.

PENICILAMINA (D-DIMETILCISTEÍNA)

A penicilamina (Figura 57-3) é um derivado hidrossolúvel da penicilina, de cor branca e cristalina. A D-penicilamina é menos tóxica do que o L-isômero e, consequentemente, é a forma terapêutica preferencial. A penicilamina é rapidamente absorvida no intestino e é resistente à degradação metabólica.

Indicações e toxicidade

A penicilamina é usada principalmente para tratar intoxicação por cobre ou evitar acúmulo de cobre, como ocorre na doença de Wilson (degeneração hepatocelular). Também é usada ocasionalmente no tratamento de artrite reumatoide grave (ver Capítulo 36). Sua capacidade de aumentar a excreção urinária de chumbo e mercúrio levou a seu uso no tratamento ambulatorial de pacientes com intoxicação por esses metais, mas o succímer, com seu maior poder de mobilização de metais e melhor perfil de efeitos adversos, tem substituído a penicilamina para essas indicações.

Observam-se efeitos colaterais em até um terço dos pacientes tratados com penicilamina. As reações de hipersensibilidade incluem exantema, prurido e febre, e o fármaco deve ser usado com extrema cautela, ou não ser usado, no caso de pacientes com história de alergia à penicilina. Também há relatos de nefrotoxicidade com proteinúria, e o uso prolongado pode causar insuficiência renal. A pancitopenia tem sido associada à ingestão do fármaco por período prolongado. A deficiência de piridoxina é um efeito tóxico frequente relacionado com outras formas da substância, mas raramente é encontrada com a forma D. Uma derivação acetilada, a *N*-acetilpenicilamina, tem sido usada experimentalmente em casos de intoxicação por mercúrio e talvez tenha maior capacidade de mobilização de metal, mas não está comercialmente disponível.

DEFEROXAMINA

A deferoxamina é isolada a partir do *Streptomyces pilosus*. Liga-se avidamente ao ferro (Figura 57-3), mas fracamente a oligoelementos metálicos essenciais. Além disso, embora competindo por ferro livre em proteínas carreadoras (hemossiderina e ferritina), não compete por ferro biologicamente quelado, como o encontrado em citocromos e hemoproteínas microssomais e mitocondriais. Consequentemente, é o quelante parenteral preferencial para os casos de intoxicação por ferro (ver Capítulos 33 e 58). O tratamento com deferoxamina mais hemodiálise pode ser útil para tratar toxicidade por alumínio em casos de insuficiência renal. A deferoxamina é mal absorvida quando administrada por via oral, podendo aumentar a absorção de ferro quando administrada por essa via. Portanto, deve ser usada por via intramuscular ou, preferencialmente, intravenosa. Acredita-se que seja metabolizada, mas a via não foi determinada. O complexo quelante de ferro é excretado na urina, frequentemente tornando-a laranja avermelhada.

A administração intravenosa rápida pode resultar em hipotensão. Reações idiossincrásicas adversas como rubor, desconforto abdominal e exantema também têm sido observadas. Complicações pulmonares (p. ex., síndrome de angústia respiratória aguda) foram relatadas em alguns pacientes tratados com infusão de deferoxamina por mais de 24 horas, e neurotoxicidade e maior suscetibilidade a algumas infecções (p. ex., *Yersinia enterocolitica*) foram descritas após tratamento a longo prazo de doenças com sobrecarga de ferro (p. ex., talassemia maior).

DEFERASIROX

O deferasirox é um quelante tridentado com alta afinidade por ferro e baixa afinidade por outros metais, como zinco e cobre. É ativo e bem absorvido por via oral. Na circulação, liga-se ao ferro, e o complexo é excretado na bile. O deferasirox foi aprovado pela FDA em 2005 para tratamento oral de sobrecarga de ferro causada por transfusões de sangue, um problema relacionado com o tratamento de talassemia e de síndrome mielodisplásica. A experiência acumulada em mais de cinco anos sugere que o uso diário a longo prazo geralmente é bem tolerado, com os efeitos colaterais mais comuns sendo distúrbios gastrintestinais leves a moderados (< 15% dos pacientes) e exantema cutâneo (≈ 5% dos pacientes).

AZUL DA PRÚSSIA (HEXACIANOFERRATO FÉRRICO)

O hexacianoferrato férrico (azul da Prússia insolúvel) é um composto cristalino hidratado no qual átomos de Fe^{2+} e Fe^{3+} são coordenados com grupos cianetos em estrutura molecular cúbica. Embora tenha sido usado como pigmento comercial azul-escuro por quase 300 anos, somente há três décadas sua possível utilidade como quelante farmacológico foi reconhecida. Primeiro por troca iônica e, então, por aprisionamento mecânico ou adsorção, o composto tem alta afinidade para determinados cátions univalentes, particularmente césio e tálio. Utilizado por via oral, o azul da Prússia insolúvel tem absorção gastrintestinal mínima (< 1%). Considerando que os complexos que ele forma com césio ou tálio não são absorvíveis, a administração oral do quelante reduz a absorção intestinal ou interrompe a circulação êntero-hepática ou enteroentérica desses cátions, acelerando então sua eliminação nas fezes. Nas séries de casos clínicos, o uso do azul da Prússia foi associado a declínio na meia-vida biológica (i.e., retenção *in vivo*) de césio radioativo e tálio.

INDICAÇÕES E TOXICIDADE

Em 2003, a FDA aprovou o azul da Prússia para tratamento de contaminação por césio radioativo (^{137}Cs) e intoxicação por sais de tálio. A aprovação foi acelerada por preocupações sobre a possibilidade de disseminação de contaminação por césio radioativo por ação de terroristas usando dispositivos de dispersão ("bomba suja"). O fármaco é parte da estratégia nacional de estocagem de matéria-prima farmacêutica e material médico mantida pelo CDC (http://www.bt.cdc.gov/stockpile/#material).

(***Nota***: embora formas solúveis de azul da Prússia, como hexacianoferrato férrico de potássio, talvez sejam mais úteis nos casos de intoxicação por tálio, apenas a forma insolúvel está atualmente disponível como fármaco.)

Após exposição ao ^{137}Cs ou a sais de tálio, a dosagem aprovada para o tratamento de adultos é de 3 g por via oral 3 vezes ao dia; a dosagem pediátrica correspondente (2 a 12 anos) é de 1 g por via oral 3 vezes ao dia. O monitoramento seriado da radioatividade urinária e fecal (^{137}Cs) e da concentração urinária de tálio determina a duração do tratamento. Medidas adjuntas de suporte para possível doença aguda causada por radiação (^{137}Cs) ou para toxicidade sistêmica do tálio devem ser instituídas de acordo com a necessidade.

O azul da Prússia não tem sido associado a efeitos colaterais significativos. A constipação, que pode ocorrer em alguns casos, deve ser tratada com laxantes ou dieta com maior teor de fibras dietéticas.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



Azul da Prússia
Oral: cápsulas de 500 mg

Deferasirox
Oral: comprimidos de 125, 250, 500 mg

Deferoxamina
Parenteral: pó para reconstituição, 500, 2.000 mg/frasco

Dimercaprol
Parenteral: 100 mg/mL para injeção IM

Edetato de cálcio [EDTA]
Parenteral: 200 mg/mL para injeção

Penicilamina
Oral: cápsulas de 125, 250 mg; comprimidos de 250 mg

Pentetato de cálcio trissódico ([DTPA cálcico] e Pentetato de zinco trissódico [DTPA zíncico])
Parenteral: 200 mg/mL para injeção

Succímer
Oral: cápsulas de 100 mg

Unitiol
Pó disponível para manipulação na forma de cápsula de via oral, ou para infusão (50 mg/mL)

REFERÊNCIAS

Agentes quelantes

Agarwal MB: Deferasirox: Oral, once daily iron chelator—an expert opinion. Indian J Pediatr 2010;77:185.

Bradberry S, Vale A: A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clin Toxicol 2009;47:841.

Dargan PI et al.: Case report: Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. Crit Care 2003;7:R1.

Gong Z et al.: Determination of arsenic metabolic complex excreted in human urine after administration of sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate. Chem Res Toxicol 2002;15:1318.

Kosnett MJ: Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): Protective or perilous? Clin Pharmacol Ther 2010;88:412.

Stangle DE et al.: Succimer chelation improves learning, attention, and arousal regulation in lead-exposed rats but produces lasting cognitive impairment in the absence of lead exposure. Environ Health Perspect 2007;115:201.

Thompson DF, Called ED: Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? Ann Pharmacother 2004;38:1509.

Arsênico

Caldwell KL et al.: Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. J Exp Sci Environ Epid 2009;19:59.

Chen CJ et al.: Arsenic and diabetes and hypertension in human populations. Toxicol Appl Pharmacol 2007;222:298.

Gamble MV: Folate and arsenic metabolism: A double-blind, placebo-controlled folic acid supplementation trial in Bangladesh. Am J Clin Nutr 2006;84:1093.

Lindberg AL et al.: The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. Tox Appl Pharmacol 2008;230:9.

Parvez F et al.: A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). Thorax 2010;65:528.

Vahter M: Effects of arsenic on maternal and fetal health. Annu Rev Nutr 2009;29:381.

Chumbo

Brubaker CJ et al.: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. Neurotoxicology 2010;31:259.

Carlisle JC et al.: A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. J Environ Sci Health Part A 2009;44:1200.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. CDC, 2010. http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf

Kosnett MJ et al.: Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect 2007;115:463.

Lanphear BP et al.: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual development: An international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005;113:894.

U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead (Final). EPA: Washington, DC, 2006. http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=158823

Weisskopf MG et al.: A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Circulation 2009;120:1056.

Weuve J et al.: Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. Environ Health Perspect 2009;117:574.

Mercúrio

Bellinger DC et al.: Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: The New England Children's Amalgam Trial. Environ Health Perspect 2007;115:440.

Caldwell KL et al.: Total blood mercury concentrations in the U.S. population: 1999–2006. Int J Hyg Environ Health 2009;212:588.

Clarkson TW, Magos L: The toxicology of mercury and its chemical compounds. Crit Rev Toxicol 2006;36:609.

EPA website: What You Need to Know about Mercury in Fish and Shellfish. http://water.epa.gov/scitech/swguidance/fishshellfish/outreach/advice_index.cfm

Hertz-Picciotto I et al.: Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. Environ Health Perspect 2010;118:161.

Lederman SA et al.: Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. Environ Health Perspect 2008;116:1085.

Yorifuji T et al.: Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. Epidemiology 2008;19:3.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O quadro é altamente suspeito de intoxicação aguda por chumbo. Tintas à base de chumbo eram comumente usadas como cobertura anticorrosiva em estruturas de ferro e aço, e polimento e cortes usando maçarico podem resultar em exposição a dose alta de poeira de chumbo inalada. A dosagem do chumbo no sangue total seria um exame diagnóstico essencial. Caso fosse confirmada a elevação na concentração sanguínea de chumbo, a principal intervenção terapêutica deveria ser o afastamento do indivíduo do trabalho, evitando a exposição até que a concentração sanguínea tenha sido reduzida e os sintomas tenham desaparecido. Se a concentração sanguínea de chumbo estiver acima de 80 mcg/dL (~ 4 μmol/L), o tratamento com um agente quelante, como succímer oral ou edetato dissódico de cálcio, deve ser enfaticamente considerado. Ao retornar ao trabalho, o paciente deverá usar equipamento individual de proteção respiratória, sendo essencial a aderência às medidas de proteção do trabalhador.

CAPÍTULO

58

Tratamento do paciente envenenado

Kent R. Olson, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma senhora de 62 anos de idade com história de depressão é encontrada em seu apartamento em estado letárgico, e há um vidro vazio de bupropiona sobre a mesa de cabeceira. Ao chegar ao setor de emergência, a paciente não responde a estímulos verbais ou dolorosos. Ela apresenta uma breve convulsão generalizada, seguida por parada respiratória. O médico da emergência procede à intubação endotraqueal e administra fármacos por via endovenosa, seguidos por outra substância via tubo nasogástrico. A paciente é admitida na unidade de tratamento intensivo e se recupera na manhã seguinte. Que fármaco deve ser usado por via intravenosa para prevenir outras convulsões? Que substância costuma ser usada para adsorver fármacos ainda presentes no trato gastrintestinal?

Cerca de 1 milhão de casos de envenenamento ocorrem anualmente nos Estados Unidos, mas o número de casos fatais é pequeno. A maioria das mortes ocorre por *overdose* intencional suicida em adultos ou adolescentes. O número de mortes de crianças por ingestão acidental de fármaco ou tóxico foi bastante reduzido nos últimos 40 anos como resultado de embalagens mais seguras e de programas educacionais de prevenção efetivos.

Mesmo com exposição grave, o envenenamento raramente é fatal se a vítima receber atenção médica imediata e cuidados de suporte de boa qualidade. Uma abordagem cuidadosa em caso de insuficiência respiratória, hipotensão, convulsões e distúrbios termorreguladores tem resultado em melhora da sobrevida dos pacientes que chegam vivos ao hospital.

Este capítulo revisa os princípios básicos dos envenenamentos, da condução inicial e do tratamento especializado, incluindo os métodos usados para aumentar a eliminação dos fármacos e das toxinas.

■ TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA

O termo **toxicocinética** inclui absorção, distribuição, excreção e metabolismo de toxinas, de doses tóxicas de agentes terapêuticos e de seus metabólitos. O termo **toxicodinâmica** é usado para os efeitos deletérios dessas substâncias sobre as funções corporais. Embora haja algumas semelhanças entre a farmacocinética e a toxicocinética da maioria das substâncias, há também diferenças importantes. A mesma cautela se aplica à farmacodinâmica e à toxicodinâmica.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICOCINÉTICA

Volume de distribuição

O volume de distribuição (V_d) é definido pelo volume aparente no qual uma substância é distribuída no organismo (ver Capítulo 3). Um grande V_d indica que a substância não está rapidamente acessível a medidas visando à purificação do sangue, como hemodiálise. Os fármacos com grande volume de distribuição (> 5 L/kg) incluem antidepressivos, antipsicóticos, antimaláricos, opioides, propranolol e verapamil. Aqueles com V_d relativamente pequeno (< 1 L/kg) incluem salicilatos, etanol, fenobarbital, lítio, ácido valproico e fenitoína (ver Tabela 3-1).

Depuração

A depuração é uma medida do volume de plasma depurado de uma substância por unidade de tempo (Capítulo 3). A depuração total para a maioria dos fármacos é a soma das depurações obtidas via excreção renal e via metabolismo hepático. Ao planejar uma estratégia de desintoxicação, é importante saber a contribuição da cada órgão para a depuração total. Por exemplo, se um fármaco é 95% depurado pelo metabolismo hepático e apenas 5% por excreção renal, o aumento, mesmo que drástico, na concentração urinária da substância terá pouco efeito sobre a eliminação global.

A sobredosagem de um fármaco pode alterar os processos farmacocinéticos normais, e esse fato deve ser considerado quando se aplicam os conceitos de cinética aos pacientes envenenados. Por exemplo, a dissolução de comprimidos ou a velocidade

de esvaziamento gástrico podem se tornar mais lentas, de modo que a absorção e os efeitos tóxicos máximos sejam retardados. Os fármacos podem lesionar a barreira epitelial do trato gastrintestinal e, assim, aumentar a absorção. Se a capacidade do fígado de metabolizar a substância for ultrapassada, o efeito de primeira passagem será reduzido e maior quantidade da substância será disponibilizada à circulação. Se houver um aumento substancial na concentração do fármaco no sangue, a capacidade de ligação proteica será ultrapassada, resultando em aumento da fração livre e maior efeito tóxico. Em dosagens normais, a maioria dos fármacos é eliminada com velocidade proporcional à concentração plasmática (cinética de primeira ordem). Se a concentração plasmática for muito alta e o metabolismo normal estiver saturado, a velocidade de eliminação pode se tornar fixa (cinética de ordem zero). Essa alteração na cinética pode prolongar substancialmente a meia-vida sérica e aumentar a toxicidade.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICODINÂMICA

Os princípios gerais de dose-resposta descritos no Capítulo 2 são relevantes quando se quer estimar a gravidade potencial de um envenenamento. Quando se ponderam os dados quantitativos de dose-resposta, tanto o índice terapêutico quanto a sobreposição das curvas das respostas terapêutica e tóxica devem ser considerados. Por exemplo, dois fármacos podem ter o mesmo índice terapêutico, mas faixas de segurança de dose distintas caso suas curvas de dose-resposta não sejam iguais. Para alguns fármacos, como os sedativo-hipnóticos, o principal efeito tóxico é uma extensão direta de sua ação terapêutica, o que pode ser observado em sua curva graduada de dose-resposta (ver Figura 22-1). No caso de um fármaco com curva de dose-resposta linear (fármaco A), os efeitos letais podem ocorrer com 10 vezes a dose terapêutica normal. Por outro lado, um fármaco cuja curva alcance um platô (fármaco B) pode não ser letal com 100 vezes a dose normal.

Para muitos fármacos, ao menos parte dos efeitos tóxicos pode ser diferente de sua ação terapêutica. Por exemplo, a intoxicação por fármacos que apresentam efeitos semelhantes aos da atropina (p. ex., antidepressivos tricíclicos) reduz a transpiração, dificultando a dissipação de calor. Na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, é possível que haja aumento da atividade muscular ou crises convulsivas; como consequência, a produção de calor pelo corpo é aumentada, podendo haver hiperpirexia letal. A sobredosagem de fármacos que produzem depressão do sistema cardiovascular, como β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, pode alterar profundamente não apenas a função cardíaca, mas todas aquelas que dependam do fluxo sanguíneo. Dentre tais funções estão eliminação renal e hepática da toxina e de qualquer outro fármaco que esteja sendo administrado.

■ ABORDAGEM AO PACIENTE ENVENENADO

COMO MORRE O PACIENTE ENVENENADO?

A compreensão dos mecanismos que mais comumente levam à morte nos casos de envenenamento pode ajudar o profissional de saúde a tratar seus pacientes de forma efetiva. Muitas toxinas deprimem o sistema nervoso central (SNC), resultando em obnubilação ou coma. Os pacientes comatosos frequentemente perdem os reflexos de proteção de suas vias respiratórias, assim como o impulso respiratório. Desse modo, podem morrer como resultado de obstrução das vias respiratórias pela língua flácida, por aspiração de conteúdo gástrico para a árvore traqueobrônquica ou por parada respiratória. Essas são as causas mais comuns de morte por *overdose* de narcóticos e sedativo-hipnóticos (p. ex., barbitúricos e álcool).

Toxicidade cardiovascular também é encontrada com frequência em casos de envenenamento. A hipotensão pode ser causada por depressão da contratilidade cardíaca; hipovolemia por vômitos e diarreia ou por sequestro de volume; colapso vascular periférico por bloqueio de receptores α-adrenérgicos responsáveis por manter o tônus vascular; ou arritmias cardíacas. A hipotermia ou a hipertermia causadas por exposição, assim como por efeitos desreguladores da temperatura de muitos fármacos, também podem produzir hipotensão. Arritmias letais, tais como taquicardia e fibrilação ventriculares, podem ocorrer com sobredose de muitos fármacos cardioativos, como efedrina, anfetaminas, cocaína, digitálicos e teofilina, e de fármacos geralmente não considerados cardioativos, como antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos e alguns análogos opioides.

É possível haver hipoxia celular a despeito de ventilação adequada e administração de oxigênio quando o envenenamento é por cianeto, sulfeto de hidrogênio, monóxido de carbono e outros tóxicos que interfiram no transporte ou na utilização do oxigênio. Esses pacientes podem não estar cianóticos, mas a hipoxia celular será evidente pelo desenvolvimento de taquicardia, hipotensão, acidose láctica grave e sinais de isquemia ao eletrocardiograma (ECG).

Convulsões, hiperatividade muscular e rigidez podem resultar em morte. As convulsões podem causar aspiração pulmonar, hipoxia e lesão cerebral. A hipertermia pode resultar em hiperatividade muscular mantida, podendo levar a colapso muscular e mioglobinúria, insuficiência renal, acidose láctica e hiperpotassemia. Dentre os fármacos e venenos que comumente causam convulsão estão antidepressivos, isoniazida (INH), difenidramina, cocaína e anfetaminas.

Outras lesões orgânicas podem ocorrer após envenenamento e algumas vezes com instalação tardia. O paraquat ataca o tecido pulmonar, resultando em fibrose pulmonar que se inicia vários dias após a ingestão. Necrose hepática maciça causada por intoxicação por paracetamol ou por certos cogumelos resulta em encefalopatia hepática e morte 48 a 72 horas ou mais após a ingestão.

Finalmente, alguns pacientes podem morrer antes de chegar ao hospital em razão dos efeitos comportamentais da substância ingerida resultando em lesão traumática. A intoxicação por álcool ou fármacos sedativo-hipnóticos é um fator contribuinte comum para acidentes automobilísticos. Os pacientes sob influência de alucinógenos como fenciclidina (PCP) ou dietilamida do ácido lisérgico (LSD) estão sujeitos a traumatismo quando se tornam agressivos ou quando sofrem queda de altura.

■ CONTROLE INICIAL DO PACIENTE ENVENENADO

A condução inicial de pacientes em coma, apresentando convulsão ou com alteração do estado mental deve seguir a mesma abordagem independentemente da substância envolvida: as

medidas de suporte são o tratamento básico ("**ABCDs**") das intoxicações.

Primeiro, as vias **respiratórias** devem estar desimpedidas, sem vômito ou qualquer tipo de obstrução; se necessário, deve-se estabelecer acesso à vias respiratórias oral ou endotraqueal. Para muitos pacientes, o simples posicionamento em decúbito lateral esquerdo será suficiente para mover a língua flácida e liberar a via respiratória. A **ventilação** (***breathing***) deve ser avaliada por observação, oximetria de pulso e, se persistir dúvida, gasometria arterial. Os pacientes com insuficiência respiratória devem ser entubados e ventilados mecanicamente. A **circulação** deve ser avaliada por monitoramento contínuo da frequência cardíaca, da pressão arterial, do débito urinário e da perfusão periférica. Deve-se instalar linha de acesso intravenoso e coletar amostra de sangue para determinação da glicemia e outros exames de rotina.

Nesse ponto, todos os pacientes com alterações do nível de consciência devem receber uma carga de glicose (**dextrose**) concentrada, a não ser que um teste rápido de glicose feito à beira do leito demonstre ausência de hipoglicemia. Os adultos devem receber 25 g (50 mL de solução de glicose a 50%) por via intravenosa, e as crianças, 0,5 g/kg (2 mL/kg de glicose a 25%). Os pacientes com hipoglicemia podem parecer intoxicados e não há meio rápido e confiável para distingui-los dos pacientes intoxicados. Pacientes alcoolizados ou desnutridos também devem receber 100 mg de tiamina por via intramuscular (IM) ou em infusão intravenosa para prevenir a síndrome de Wernicke.

O antagonista opioide **naloxona** pode ser administrado na dosagem de 0,4 a 2 mg por via intravenosa. A naloxona reverte a depressão respiratória e do SNC causada por todas as variedades de fármacos opioides (ver Capítulo 31). Vale lembrar que esses fármacos causam morte principalmente por depressão respiratória; assim, se já tiverem sido instituídos acesso às vias respiratórias e assistência ventilatória, talvez não haja necessidade de administrar naloxona. Para os pacientes com sobredose de propoxifeno, codeína e alguns outros opioides, talvez haja necessidade de doses maiores de naloxona. O antagonista de benzodiazepínicos **flumazenil** (ver Capítulo 22) pode ser útil em pacientes com suspeita de *overdose* de benzodiazepínicos, mas não deve ser usado se houver história de *overdose* de antidepressivo tricíclico ou algum distúrbio convulsivo, uma vez que tem potencial de induzir crises convulsivas nesses pacientes.

História e exame físico

Uma vez que as intervenções essenciais iniciais que compõem o ABCD tenham sido instituídas, é possível realizar uma avaliação mais detalhada para um diagnóstico específico. Aqui estão incluídas a obtenção da história disponível e a realização de exame físico orientado pelos aspectos toxicológicos. Outras causas de coma ou convulsão, como traumatismo craniano, meningite ou anormalidades metabólicas, devem ser investigadas e tratadas. Alguns envenenamentos comuns estão descritos em Síndromes tóxicas comuns.

A. História

Afirmativas acerca da quantidade e mesmo do tipo de substância ingerida em casos de emergência toxicológica podem não ser confiáveis. Ainda assim, familiares, policiais e bombeiros ou paramédicos devem ser instados a descrever o ambiente em que a emergência toxicológica ocorreu e devem ser orientados a levar ao setor de atendimento qualquer seringa, frasco vazio, produtos de limpeza ou medicamentos de venda livre que tenham sido encontrados próximo ao paciente intoxicado.

B. Exame físico

Deve-se proceder a um breve exame, com ênfase nas áreas com maior probabilidade de fornecer pistas para o diagnóstico toxicológico. Aqui estão incluídos sinais vitais, olhos e boca, pele, abdome e sistema nervoso.

1. Sinais vitais — A avaliação cuidadosa dos sinais vitais (pressão arterial, pulso, respiração e temperatura) é essencial em todas as emergências toxicológicas. Hipertensão arterial e taquicardia são típicas de envenenamento por anfetaminas, cocaína e antimuscarínicos (anticolinérgicos). Hipotensão e bradicardia são características de *overdose* de bloqueadores dos canais de cálcio, β-bloqueadores, clonidina e sedativo-hipnóticos. Hipotensão com taquicardia é comum com antidepressivos tricíclicos, trazodona, quetiapina, vasodilatadores e β-agonistas. A aceleração da respiração é típica de salicilatos, monóxido de carbono e outras toxinas que produzem acidose metabólica ou asfixia celular. A hipertermia pode estar associada a simpatomiméticos, anticolinérgicos, salicilatos e fármacos que causem convulsões ou rigidez muscular. A hipotermia pode ser causada por qualquer agente depressor do SNC, em especial quando acompanhada por exposição a ambiente frio.

2. Olhos — Os olhos representam uma fonte inestimável de informações toxicológicas. A constrição das pupilas (miose) é típica de opioides, clonidina, fenotiazínicos e inibidores da colinesterase (p. ex., inseticidas organofosforados) e coma profundo provocado por sedativos. A dilatação pupilar (midríase) é comum com anfetaminas, cocaína, LSD, atropina e outros anticolinérgicos. O nistagmo horizontal é característico de intoxicação por fenitoína, álcool, barbitúricos e outros sedativos. A presença de nistagmo vertical e horizontal sugere enfaticamente intoxicação por fenciclidina. Ptose e oftalmoplegia são características de botulismo.

3. Boca — A boca pode apresentar sinais de queimadura por substâncias corrosivas, ou fuligem de fumaça inalada. É possível perceber odores característicos de álcool, solventes à base de hidrocarbonetos, ou amônia. A intoxicação por cianeto pode ser reconhecida por alguns examinadores como um odor semelhante ao da amêndoa.

4. Pele — A pele com frequência aparece ruborizada, quente e seca nos casos de envenenamento por atropina e outros antimuscarínicos. Há sudorese excessiva com organofosforados, nicotina e simpatomiméticos. A cianose pode ser causada por hipoxemia ou metemoglobinemia. A icterícia pode indicar necrose hepática causada por paracetamol ou por envenenamento pelo cogumelo *Amanita phalloides.*

5. Abdome — O exame do abdome pode revelar íleo paralítico, típico do envenenamento por antimuscarínicos, opioides e sedativos. Ruídos intestinais hiperativos, cólicas abdominais e diarreia são comuns nos envenenamentos por organofosforados, ferro, arsênico, teofilina, *A. phalloides* e *A. muscaria.*

6. Sistema nervoso — Um exame neurológico minucioso é essencial. Convulsão focal ou déficit motor sugerem lesão estrutural (p. ex., hemorragia intracraniana causada por traumatismo) e não encefalopatia tóxica ou metabólica. Nistagmo, disartria e ataxia são característicos de fenitoína, carbamazepina, álcool e

outros sedativos. Fasciculações e hiperatividade muscular são comuns com atropina e outros anticolinérgicos, além de cocaína e outros simpatomiméticos. Rigidez muscular pode ser causada por haloperidol e outros agentes antipsicóticos e por estricnina ou tétano. A hipertonicidade generalizada de músculos e o clônus de membro inferior são típicos da síndrome serotoninérgica. As convulsões com frequência são causadas por *overdose* de antidepressivos [em especial antidepressivos tricíclicos e bupropiona (como no estudo de caso)], cocaína, anfetaminas, teofilina, isoniazida e difenidramina. Coma flácido com abolição de reflexos e, até mesmo, eletroencefalograma isoelétrico podem ser encontrados nos casos de coma profundo causado por hipnótico sedativo ou outro depressor do SNC, podendo haver confusão com morte cerebral.

Laboratórios e procedimentos de imagem

A. Gasometria arterial

A hipoventilação resulta em aumento da P_{CO_2} (hipercapnia) e redução da P_{O_2} (hipoxia). A P_{O_2} também pode estar baixa em pacientes com pneumonia de aspiração ou edema pulmonar induzido por fármaco. A oxigenação tecidual insuficiente causada por hipoxia, hipotensão ou envenenamento por cianeto resulta em acidose metabólica. A P_{O_2} mede apenas o oxigênio dissolvido no plasma e não o conteúdo de oxigênio no sangue total ou a saturação de oxiemoglobina, podendo parecer normal em pacientes com intoxicação grave por monóxido de carbono. O oxímetro de pulso também pode fornecer leituras falsamente normais nos casos de envenenamento por monóxido de carbono.

B. Eletrólitos

Devem ser dosados sódio, potássio, cloro e bicarbonato. O intervalo aniônico (*anion gap*) é então calculado subtraindo-se os ânions dos cátions medidos:

$$\text{Intervalo aniônico} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Normalmente, a soma dos cátions excede a soma dos ânions em não mais de 12 a 16 mEq/L (ou 8 a 12 mEq/L se a fórmula usada para estimar o intervalo aniônico omitir o nível de potássio). Um intervalo aniônico acima do esperado é causado pela presença de ânions não medidos (lactato, etc.) acompanhando acidose metabólica. Isso pode ocorrer em diversas situações, como cetoacidose diabética, insuficiência renal ou acidose láctica induzida por choque. Dentre os fármacos com capacidade de induzir elevação no intervalo aniônico (Tabela 58-1) estão ácido acetilsalicílico, metformina, metanol, etilenoglicol, isoniazida e ferro.

Alterações no nível sérico de potássio são perigosas porque podem causar arritmias cardíacas. Dentre os fármacos capazes de causar hiperpotassemia a despeito de função renal normal estão o próprio potássio, β-bloqueadores, glicosídeos digitálicos, diuréticos poupadores de potássio e flúor. Os fármacos associados à hipopotassemia são bário, β-agonistas, cafeína, teofilina e diuréticos tiazídicos ou de alça.

C. Testes de função renal

Algumas toxinas têm efeitos nefrotóxicos diretos; em outros casos, a falência renal é causada por choque ou mioglobinúria. Há indicação para dosagem de ureia e creatinina e de EAS. O aumento da creatinocinase (CK, de *creatine kinase*) sérica e da mioglobina urinária sugere necrose muscular causada por convulsão ou rigidez muscular. Cristais de oxalato em grande número na urina sugerem intoxicação por etilenoglicol.

D. Osmolalidade sérica

A osmolalidade sérica calculada varia principalmente em função do sódio e da glicose séricos e do nitrogênio ureico sanguíneo e pode ser estimada a partir da seguinte fórmula:

$$2 \times Na^+ (\text{mEq/L}) + \frac{\text{Glicose (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{3}$$

Esse valor calculado é normal entre 280 e 290 mOsm/L. O etanol e outros alcoóis podem contribuir de forma significativa para a osmolalidade sérica medida, mas, como não estão incluídos no cálculo, produzem um intervalo osmolar:

$$\text{Intervalo osmolar} = \text{Osmolalidade medida} - \text{Osmolalidade calculada}$$

Na Tabela 58-2 encontram-se a concentração e a contribuição esperada para a osmolalidade sérica em casos de envenenamento por etanol, metanol, etilenoglicol e isopropanol.

E. Eletrocardiograma

O alargamento do complexo QRS (para mais de 100 milissegundos) é típico de *overdose* por antidepressivos tricíclicos e por quinidina (Figura 58-1). O intervalo QT_c pode estar aumentado (para mais de 440 milissegundos) em muitos envenenamentos,

TABELA 58-1 Exemplos de acidose com aumento do intervalo aniônico induzida por fármaco

Tipo de elevação do intervalo aniônico	Agentes
Metabólitos de ácidos orgânicos	Metanol, etilenoglicol, dietilenoglicol
Acidose láctica	Cianeto, monóxido de carbono, ibuprofeno, isoniazida, metformina, salicilatos, ácido valproico; convulsão, hipoxia ou hipotensão induzidas por qualquer fármaco

Nota: o intervalo aniônico normal calculado pela fórmula $(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$ é de 12-16 mEq/L; quando calculado pela fórmula $(Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$, é de 8-12 mEq/L.

TABELA 58-2 Algumas substâncias que causam intervalo osmolar

Substância[1]	Concentração sérica (mg/dL)	Intervalo osmolar correspondente (mOsm/kg)
Etanol	350	75
Metanol	80	25
Etilenoglicol	200	35
Isopropanol	350	60

[1]Outras substâncias que podem aumentar o intervalo osmolar são propilenoglicol e outros glicóis, acetona, manitol e magnésio.

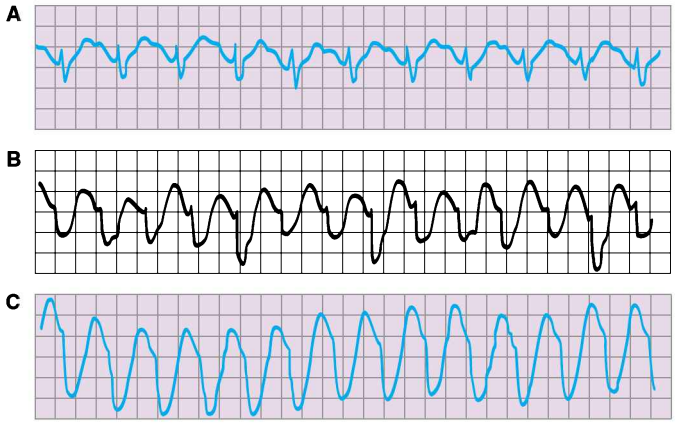


FIGURA 58-1 Alterações no eletrocardiograma causadas por *overdose* de antidepressivos tricíclicos. **A**: Redução na velocidade de condução intraventricular resultando em prolongamento do intervalo QRS (0,18 s; normal, 0,08 s). **B** e **C**: Taquicardia supraventricular com alargamento progressivo do QRS, podendo ser confundida com taquicardia ventricular. (Reproduzida, com permissão, de Benowitz NL, Goldschlager N: Cardiac disturbances in the toxicologic patient. In: Haddad LM, Winchester JF [editors]. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. WB Saunders, 1983.)

incluindo por quinidina, antidepressivos e antipsicóticos, lítio e arsênico (consultar também http://www.torsades.org/). Bloqueio atrioventricular (AV) variável e diversas arritmias atriais e ventriculares são comuns nos casos de envenenamento por digoxina ou outros glicosídeos digitálicos. A hipoxemia causada por envenenamento por monóxido de carbono pode resultar em alterações isquêmicas identificadas no ECG.

F. Exames de imagem

A radiografia simples do abdome pode ser útil porque alguns comprimidos, particularmente de ferro e de potássio, podem ser radiopacos. A radiografia de tórax pode revelar pneumonia por aspiração, pneumonia por hidrocarboneto ou edema pulmonar. Quando houver suspeita de traumatismo craniano, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada (TC).

Exames de triagem em toxicologia

É um equívoco comum supor que um "rastreamento" toxicológico amplo seja a melhor maneira de diagnosticar e conduzir um caso de envenenamento agudo. Infelizmente, uma triagem toxicológica abrangente demanda tempo e tem custo elevado, e pode levar dias para os resultados ficarem disponíveis. Além disso, muitos fármacos altamente tóxicos, como bloqueadores dos canais de cálcio, β-bloqueadores e isoniazida, não estão incluídos no processo de triagem. O exame clínico do paciente e alguns exames laboratoriais de rotina geralmente são suficientes para um diagnóstico presuntivo e um plano apropriado de tratamento. Embora os testes de triagem possam ser úteis para confirmar uma intoxicação suspeita ou para afastar envenenamento como causa de morte cerebral aparente, sua realização não deve postergar o tratamento necessário.

Quando um antídoto específico ou outro tratamento está sendo considerado, é possível que haja indicação de exames laboratoriais quantitativos. Por exemplo, a dosagem da concentração de paracetamol é útil para avaliar a necessidade de terapia antidotal com acetilcisteína. Os níveis séricos de salicilato (ácido acetilsalicílico), etilenoglicol, metanol, teofilina, carbamazepina, lítio, ácido valproico e outros fármacos e venenos podem indicar se há necessidade de hemodiálise (Tabela 58-3).

TABELA 58-3 Hemodiálise em *overdose* de fármacos ou venenos[1]

A hemodiálise pode ser indicada dependendo da gravidade do envenenamento ou da concentração sanguínea:
Carbamazepina
Etilenoglicol
Lítio
Metanol
Metformina
Fenobarbital
Salicilato
Teofilina
Ácido valproico
A hemodiálise não é efetiva ou não é útil:
Anfetaminas
Antidepressivos
Antipsicóticos
Benzodiazepínicos
Bloqueadores dos canais de cálcio
Digoxina
Metoprolol e propranolol
Opioides

[1]Essa listagem não é abrangente.

Descontaminação

Os procedimentos de descontaminação devem ser realizados simultaneamente com estabilização inicial, investigação diagnóstica e avaliação laboratorial. A descontaminação envolve a remoção de toxinas da pele e do trato gastrintestinal.

A. Pele

As roupas contaminadas devem ser removidas por completo e embaladas duplamente para prevenção de envenenamento dos profissionais de saúde e possível análise laboratorial. Deve-se lavar a pele contaminada com água e sabão.

B. Trato gastrintestinal

Há controvérsia acerca da eficácia de medidas para esvaziamento como êmese ou lavagem estomacal, especialmente quando o tratamento é iniciado mais de uma hora após a ingestão. Na maioria dos casos, os toxicologistas clínicos recomendam a administração simples de carvão ativado para que se ligue à substância tóxica ingerida antes que seja absorvida no intestino (como no estudo de caso). Em circunstâncias incomuns, pode-se indicar indução de êmese ou lavagem gástrica.

***1. Êmese* —** Pode-se induzir êmese com xarope de ipecacuanha (nunca com o *extrato*), e esse método já foi utilizado para tratar ingestões por crianças em casa sob supervisão telefônica de médico ou de equipe dos centros de controle de envenenamento. Entretanto, os riscos envolvidos com o uso inadequado superam

os benefícios não comprovados, e esse tipo de tratamento raramente é usado em casa ou no hospital. A ipecacuanha não deve ser usada se o veneno suspeito for um agente corrosivo, destilado de petróleo ou algum convulsivante de ação rápida. Métodos anteriormente populares para indução de êmese, como estimulação da faringe com a ponta do dedo, água salgada ou apomorfina, são ineficazes ou perigosos e não devem ser usados.

2. Lavagem gástrica **—** Se o paciente estiver desperto ou se suas vias respiratórias estiverem protegidas por tubo endotraqueal, pode-se realizar lavagem gástrica com o uso de tubo oro ou nasogástrico — com o maior calibre possível. As soluções para lavagem (geralmente soro fisiológico a 0,9%) devem estar na temperatura do corpo para evitar hipotermia.

3. Carvão ativado **—** Em razão de sua grande área de superfície, o carvão ativado pode adsorver muitos fármacos e substâncias tóxicas. É mais efetivo quando aplicado na razão de 10:1 entre carvão e dose estimada da toxina pelo peso. O carvão não se liga a ferro, lítio ou potássio, e se liga mal a alcoóis e cianeto. Não parece ser útil em envenenamentos por ácidos e álcalis minerais corrosivos. As pesquisas sugerem que o carvão ativado administrado por via oral isoladamente é tão efetivo quanto práticas combinando esvaziamento gástrico (p. ex., êmese induzida por ipecacuanha ou lavagem gástrica) e uso posterior de carvão ativado. Doses repetidas de carvão ativado administradas por via oral talvez aumentem a eliminação sistêmica de algumas substâncias (inclusive carbamazepina, dapsona e teofilina) por um mecanismo conhecido como "diálise intestinal", contudo o benefício clínico não foi comprovado.

4. Catárticos **—** A administração de um agente catártico (laxante) talvez acelere a remoção das toxinas do trato gastrintestinal e reduza a absorção, no entanto não foram realizados estudos controlados. A irrigação de todo o intestino com solução balanceada de eletrólito e polietilenoglicol pode aumentar a descontaminação intestinal após a ingestão de comprimidos de ferro, medicamentos com cobertura entérica, pacotes de drogas ilícitas e corpos estranhos. A solução é administrada por via oral na velocidade de 1 a 2 L/h (500 mL/h em crianças) durante várias horas até que o efluente pelo reto esteja claro.

Antídotos específicos

Há uma ideia popular equívoca de que haveria um antídoto específico para cada veneno. Na realidade, apenas para algumas classes de toxinas existem antídotos específicos. Os principais antídotos e suas características estão listados na Tabela 58-4.

Métodos para aumentar a eliminação das toxinas

Após ter-se procedido ao diagnóstico apropriado e implementado os procedimentos de descontaminação e administração de antídotos, é importante considerar se medidas que aumentam a eliminação, como hemodiálise ou alcalinização da urina, podem ser benéficas (ver Tabela 58-3).

A. Procedimentos de diálise

1. Diálise peritoneal **—** Embora seja uma técnica relativamente simples e disponível, a diálise peritoneal é ineficiente para a remoção da maioria dos venenos.

2. Hemodiálise **—** Esse procedimento é mais efetivo que a diálise peritoneal e foi bem estudado. Ele auxilia na correção de desequilíbrios hidreletrolíticos e pode ajudar na remoção de metabólitos tóxicos (p. ex., ácido fórmico no envenenamento por metanol; ácidos oxálico e glicólico no envenenamento por etilenoglicol). A eficiência da diálise peritoneal e da hemodiálise varia em função de peso molecular, solubilidade na água, ligação a proteínas, depuração endógena e distribuição corporal da toxina em questão. A hemodiálise é particularmente útil nos casos de *overdose* nos quais a substância desencadeadora pode ser removida e em que há desequilíbrio hidreletrolítico a ser corrigido (p. ex., envenenamento por salicilato).

B. Diurese forçada e manipulação do pH urinário

Uma medida anteriormente muito usada, mas sem valor comprovado, a diurese forçada pode causar sobrecarga de volume e alterações eletrolíticas, não sendo recomendada. A eliminação renal de algumas poucas toxinas pode ser aumentada por alterações no pH urinário. Por exemplo, a alcalinização da urina é útil nos casos de *overdose* de salicilato. A acidificação pode aumentar a concentração urinária de algumas substâncias como fenciclidina e anfetaminas, mas não é recomendada pelo risco de agravamento de complicações renais causadas por rabdomiólise, que costuma acompanhar o envenenamento.

■ SÍNDROMES TÓXICAS COMUNS

PARACETAMOL

O paracetamol é um dos fármacos comumente envolvidos em tentativas de suicídio e envenenamento acidentais, tanto como agente único quanto em combinação com outros fármacos. A ingestão aguda de mais de 150 a 200 mg/kg (crianças) ou de 7 g (adultos) é considerada potencialmente tóxica. Um metabólito altamente tóxico é produzido no fígado (ver Figura 4-5).

No início, o paciente é assintomático ou apresenta sintomas gastrintestinais leves (náuseas, vômitos). Após 24 a 36 horas, surgem evidências de lesão hepática, com aumento da aminotransferase e hipoprotrombinemia. Nos casos graves, há falência hepática fulminante, levando a encefalopatia hepática e morte. Também pode haver insuficiência renal.

A gravidade do envenenamento é estimada pela dosagem da concentração sérica do paracetamol. Se a concentração estiver acima de 150 a 200 mg/L cerca de quatro horas após a ingestão, o paciente apresenta risco de lesão hepática. (Alcoólicos crônicos e pacientes fazendo uso de fármacos que aumentem a produção de metabólitos tóxicos pelo complexo P450 têm risco aumentado com níveis mais baixos.) O antídoto acetilcisteína atua como um substituto da glutationa, ligando-se ao metabólito tóxico à medida que é produzido. Sua efetividade é maior quando administrado precocemente, devendo ser iniciado, se possível, nas primeiras 8 a 10 horas. Nos pacientes com insuficiência hepática fulminante, pode haver necessidade de transplante de fígado.

ANFETAMINAS E OUTROS ESTIMULANTES

As drogas estimulantes comumente usadas de forma abusiva nos EUA incluem metanfetamina (*crank*, "cristal"), metilenodioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*) e cocaína (*crack*), além

TABELA 58-4 Exemplos de antídotos específicos

Antídoto	Venenos	Comentário
Acetilcisteína	Paracetamol	Melhores resultados quando administrada nas 8-10 horas seguintes à *overdose*. Pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV) e oral
Anticorpos antidigoxina	Digoxina e glicosídeos cardíacos relacionados	Um frasco neutraliza 0,5 mg de digoxina; entre as indicações estão arritmias graves, hiperpotassemia
Atropina	Envenenamento por anticolinesterase: organofosforados, carbamatos	Uma dose inicial de 1-2 mg (para crianças, 0,05 mg/kg) é administrada por via IV e, se não houver resposta, deve ser dobrada a cada 10-15 minutos, sendo a redução do sibilo e da secreção pulmonar o desfecho terapêutico esperado
Bicarbonato de sódio	Fármacos cardiotóxicos depressores de membrana (antidepressivos tricíclicos, quinidina, etc.)	Com 1-2 mEq/kg em bolo por via IV, geralmente revertem-se os efeitos cardiotóxicos (alargamento de QRS, hipotensão). Administrar com cautela nos casos com insuficiência cardíaca (evitar sobrecarga de sódio)
Cálcio	Fluoreto; bloqueadores dos canais de cálcio	Nos casos com *overdose* grave de bloqueador dos canais de cálcio, podem ser necessárias doses grandes; iniciar com 15 mg/kg por via IV
Deferoxamina	Sais de ferro	Se o envenenamento for grave, administrar 15 mg/kg/h por via IV. Um total de 100 mg de deferoxamina elimina 8,5 mg de ferro
Esmolol	Teofilina, cafeína, metaproterenol	β-Bloqueador de ação breve. Realizar infusão de 25-50 mcg/kg/min por via IV
Etanol	Metanol, etilenoglicol	Calcula-se uma dose de ataque a fim de proporcionar concentração sanguínea de, no mínimo, 100 mg/dL (42 g/70 kg em adultos). O fomepizol (ver adiante) é mais fácil de usar
Flumazenil	Benzodiazepínicos	A dosagem para adultos é de 0,2 mg por via IV, repetida, se necessário, até o máximo de 3 mg. *Não administrar a pacientes com convulsão, dependência de benzodiazepínico ou overdose de tricíclicos*
Fisostigmina	Sugerida nos casos de delírio causado por agentes anticolinérgicos	Dose em adultos de 0,5-1 mg por via IV administrada lentamente. Os efeitos são transitórios (30-60 minutos), e a dose mínima efetiva pode ser repetida quando os sintomas retornarem. Pode causar bradicardia, aumento de secreções brônquicas e convulsão. Manter atropina pronta para reverter efeitos excessivos. *Não utilizar em casos de overdose por antidepressivos tricíclicos*
Fomepizol	Metanol, etilenoglicol	Mais convenientes que o etanol. Administrar 15 mg/kg; repetir a cada 12 horas
Glucagon	β-Bloqueador	A administração de 5-10 mg em bolo por via IV pode reverter hipotensão e bradicardia
Hidroxocobalamina	Cianeto	Dose para adultos de 5 g por via IV sendo administrados durante 15 minutos. Converter cianeto em cianocobalamina (vitamina B_{12})
Naloxona	Narcóticos, outros derivados opioides	Antagonista específico de opioides; administrar 0,4-2 mg inicialmente por via IV, IM ou subcutânea (SC). Podem ser necessárias doses maiores para reverter os efeitos das *overdoses* de propoxifeno, codeína ou fentanila. A duração da ação (2-3 horas) pode ser significativamente menor do que a do opioide sendo antagonizado
Oxigênio	Monóxido de carbono	Administrar a 100% com alto fluxo em máscara sem reinalação. O uso de câmara hiperbárica é controverso, mas frequentemente recomendado nos envenenamentos graves
Pralidoxima (2-PAM)	Organofosforados inibidores da colinesterase	Dose em adultos de 1 g por via IV, a ser repetida a cada 3 ou 4 horas, de acordo com a necessidade, ou, preferencialmente, em infusão constante de 250-400 mg/h. A dose pediátrica é de cerca de 250 mg. Não foram comprovados benefícios no envenenamento por carbamatos; benefícios incertos no envenenamento estabelecida por organofosforados

de alguns fármacos como pseudoefedrina e efedrina (como tal e no fitoterápico *Ma-huang*) (ver Capítulo 32). A cafeína costuma ser adicionada a suplementos dietéticos como "acelerador do metabolismo" ou para "queimar gorduras". Novos análogos sintéticos das anfetaminas, como 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV) e diversos derivados da metcatinona, estão se tornando drogas populares vendidas nas ruas como "sais de banho" com nomes como *IvoryWave*, *Bounce*, *Bubbles*, *MadCow* e *MeowMeow**.

Nas doses geralmente utilizadas como estimulante por adictos, euforia e vivacidade são acompanhadas por sensação de poder e bem-estar. Em doses maiores, podem ocorrer inquietação, agitação e psicose aguda, acompanhadas por hipertensão arterial e taquicardia. Hiperatividade muscular prolongada ou convulsões podem contribuir para hipertermia e rabdomiólise. Foram relatadas temperaturas corporais de até 42°C. A hipertermia pode causar lesão cerebral, hipotensão coagulopatia e insuficiência renal.

O tratamento para a toxicidade do estimulante inclui medidas gerais de suporte, conforme descrito anteriormente. Não há antídoto específico. As convulsões e a hipertermia são as manifestações mais perigosas e devem ser tratadas de modo

* N. de T. Em tradução livre, onda de marfim, pancada, bolhas, vaca louca e miau miau, respectivamente.

agressivo. As convulsões costumam ser tratadas com benzodiazepínicos intravenosos (p. ex., lorazepam). A temperatura é reduzida com remoção das roupas, pulverização com água tépida e estimulação do resfriamento por evaporação com ventilador. Nos casos de temperatura corporal muito elevada (p. ex., > 40 a 41°C), utiliza-se paralisia neuromuscular para abolir rapidamente a atividade muscular.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Um grande número de fármacos de venda livre ou sob prescrição médica, assim como diversas plantas e cogumelos, inibe os efeitos da acetilcolina nos receptores colinérgicos. Alguns fármacos usados com outros objetivos (p. ex., anti-histamínicos) também possuem efeitos anticolinérgicos, além de outras ações tóxicas potenciais. Por exemplo, anti-histamínicos como a difenidramina podem causar convulsões; antidepressivos tricíclicos, que possuem efeitos anticolinérgicos, compostas semelhantes à quinidina e α-bloqueadores, podem causar toxicidade cardiovascular significativa.

A síndrome anticolinérgica (tecnicamente, "antimuscarínica") pode ser relembrada pelas expressões "vermelho como beterraba" (rubor cutâneo), "quente como uma lebre" (hipertermia), "seco como um osso" (membranas mucosas secas, ausência de sudorese), "cego como um morcego" (visão embaçada, cicloplegia), e "louco como um chapeleiro" (confusão, delírio). Os pacientes em geral apresentam taquicardia sinusal e pupilas dilatadas (ver Capítulo 8). É possível que haja delírio com agitação ou coma. É comum haver miofasciculações, mas convulsões são raras, a menos que o paciente tenha tomado anti-histamínico ou antidepressivo tricíclico. A retenção urinária é comum, especialmente em homens idosos.

O tratamento da síndrome anticolinérgica é, em grande parte, de suporte. Os pacientes agitados podem necessitar de sedação com benzodiazepínico ou com um antipsicótico (p. ex., haloperidol). O antídoto específico para a síndrome anticolinérgica central e periférica é a fisostigmina, com efeito rápido e drástico, sendo útil especialmente para os pacientes que estejam muito agitados. Esse antídoto é administrado em pequenas doses intravenosas (0,5 a 1 mg) com monitoramento cuidadoso, uma vez que pode causar bradicardia e convulsão caso seja administrado muito rapidamente. A fisostigmina não deve ser administrada a paciente sob suspeita de *overdose* de antidepressivo tricíclico, uma vez que pode agravar os efeitos tóxicos cardiológicos, resultando em bloqueio cardíaco ou assistolia. Talvez haja necessidade de instalação de cateter vesical para evitar distensão excessiva da bexiga.

ANTIDEPRESSIVOS

Os **antidepressivos tricíclicos** (p. ex., amitriptilina, desipramina, doxepina, entre outros; ver Capítulo 30) estão entre os fármacos prescritos mais envolvidos em *overdose* com ameaça à vida. A ingestão de mais de 1 g (ou cerca de 15 a 20 mg/kg) é considerada potencialmente letal.

Os antidepressivos tricíclicos são antagonistas competitivos atuando nos receptores colinérgicos muscarínicos, e é comum encontrar sinais anticolinérgicos (taquicardia, dilatação de pupilas, boca seca) mesmo com doses moderadas. Alguns tricíclicos também são α-bloqueadores potentes, o que pode levar à vasodilatação. Agitação e convulsão de mediação central podem ser seguidas por depressão e hipotensão. O mais importante é o fato de os tricíclicos terem efeitos depressores cardíacos semelhantes aos da quinidina sobre os canais de sódio, causando desaceleração da condução com alargamento do intervalo QRS e redução da contratilidade cardíaca. Esses efeitos tóxicos cardíacos podem resultar em arritmias graves (Figura 58-1), incluindo bloqueio da condução ventricular e taquicardia ventricular.

O tratamento da *overdose* de antidepressivos tricíclicos inclui cuidados gerais de suporte, conforme descrito anteriormente. É possível que haja necessidade de intubação endotraqueal e ventilação assistida. Administram-se líquidos intravenosos para a hipotensão adicionando-se dopamina ou norepinefrina (noradrenalina) quando necessário. Muitos toxicologistas recomendam a norepinefrina como fármaco inicial preferencial para tratar a hipotensão induzida por tricíclicos. O antídoto para toxicidade cardíaca semelhante à da quinidina (manifesta por alargamento do complexo QRS) é bicarbonato de sódio: bolo de 50 a 100 mEq (ou 1 a 2 mEq/kg) proporciona aumento rápido do sódio extracelular, que ajuda a sobrepujar o bloqueio dos canais de sódio. *Não administrar fisostigmina!* Embora esse agente seja efetivo para reverter os sintomas anticolinérgicos, ele pode agravar a depressão da condução cardíaca, além de causar convulsão.

Os **inibidores da monoamino-oxidase (MAO)** (p. ex., tranilcipromina, fenelzina) são antidepressivos antigos utilizados ocasionalmente para casos resistentes de depressão. Podem causar reação hipertensiva grave quando interagem com alimentos ou fármacos (ver Capítulos 9 e 30), e podem interagir com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).

Os **novos antidepressivos** (p. ex., fluoxetina, paroxetina, citalopram, venlafaxina) em sua maioria são ISRSs e costumam ser mais seguros que os antidepressivos tricíclicos e que os inibidores da monoamino-oxidase, embora possam causar crises convulsivas. A **bupropiona** (não é um ISRS) é capaz de causar convulsão em doses terapêuticas. Alguns antidepressivos têm sido associados a prolongamento de QT e arritmia tipo torsades de pointes. Os ISRSs podem interagir entre si ou, especialmente, com inibidores da monoamino-oxidase, causando a **síndrome serotoninérgica**, caracterizada por agitação, hiperatividade muscular e hipertermia (ver Capítulo 16).

ANTIPSICÓTICOS

Entre os fármacos antipsicóticos incluem-se os mais antigos, fenotiazina e butirofenona, assim como os mais novos, ditos atípicos. Todos podem causar depressão do SNC, convulsões e hipotensão. Alguns podem causar prolongamento de QT. Os potentes bloqueadores dos receptores D_2 dopaminérgicos também estão associados a distúrbios parkinsonianos do movimento (reações distônicas) e, em raros casos, à síndrome neuroléptica maligna, caracterizada por rigidez em "cano de chumbo", hipertermia e instabilidade autonômica (ver Capítulos 16 e 29).

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (SALICILATOS)

A intoxicação por salicilatos (ver Capítulo 36) passou a ser uma causa muito menos comum de morte por intoxicação na infância desde a introdução de recipientes resistentes a crianças

e o reduzido de ácido acetilsalicílico infantil. Esse fármaco ainda é responsável por muitos casos de intoxicação acidental ou tentativas de suicídio. A ingestão aguda de mais de 200 mg/kg provavelmente produzirá envenenamento. Também é possível haver envenenamento por supermedicação crônica; isso ocorre principalmente em idosos que utilizam salicilatos para dor crônica e que ficam confusos sobre a posologia. O envenenamento produz desacoplamento da fosforilação oxidativa e distúrbio do metabolismo celular normal.

O primeiro sinal de toxicidade por salicilatos com frequência inclui hiperventilação e alcalose respiratória causadas por estimulação bulbar. Segue-se acidose metabólica e aumento do intervalo aniônico por acúmulo de lactato, assim como por excreção de bicarbonato pelos rins para compensar a alcalose respiratória. A gasometria arterial revela alcalose respiratória e acidose metabólica. A temperatura corporal pode estar elevada em razão do desacoplamento da fosforilação oxidativa. Nos casos mais graves, a hipertermia pode ser intensa. Vômitos, diarreia e hipertermia contribuem para a perda de líquidos e a desidratação. Nos envenenamentos muito graves, é possível haver acidose metabólica profunda, crises convulsivas, coma, edema pulmonar e colapso cardiovascular. A absorção de salicilatos e os sinais de toxicidade podem ser tardios quando são ingeridas grandes doses de comprimidos com cobertura entérica.

Os cuidados gerais de suporte são essenciais. Após ingestão maciça de ácido acetilsalicílico (p. ex., mais de 100 comprimidos), aconselha-se descontaminação gastrintestinal agressiva, incluindo lavagem gástrica e doses repetidas de carvão ativado, devendo-se considerar a realização de irrigação intestinal. Líquidos intravenosos são usados para repor o volume perdido por taquipneia, vômitos e febre. Para a intoxicação moderada, administra-se bicarbonato de sódio por via intravenosa para alcalinizar a urina e promover a excreção de salicilatos aprisionando-os em sua forma ionizada polar. Para os casos de envenenamento grave (p. ex., pacientes com acidose grave, coma e nível sérico de salicilato > 100 mg/dL), indica-se hemodiálise de emergência para retirada mais rápida e restauração do equilíbrio ácido-base e hidreletrolítico.

β-BLOQUEADORES

Nos casos com sobredosagem, os β-bloqueadores inibem os receptores adrenérgicos β_1 e β_2; com doses elevadas, a seletividade, se havia, deixa de existir. O β-bloqueador mais tóxico é o propranolol. Quantidades 2 a 3 vezes a dosagem terapêutica podem causar toxicidade grave. Talvez isso possa ser explicado pelo fato de o fármaco em altas doses ter efeito bloqueador dos canais de sódio semelhante ao observado nos fármacos quinidínicos e, ainda, ser lipofílico, o que permite sua entrada no SNC (ver Capítulo 10).

Bradicardia e hipotensão são as manifestações mais comuns de toxicidade. Agentes com atividade agonista parcial (p. ex., pindolol) podem causar taquicardia e hipertensão arterial. Na *overdose* de propranolol, é possível haver crises convulsivas e bloqueio da condução cardíaca (alargamento do QRS).

Cuidados gerais de suporte devem ser administrados conforme descrito anteriormente. As medidas usuais para elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, como administração intravenosa de fluidos, fármacos β-agonistas e atropina, em geral não são efetivas. O glucagon é um antídoto utilizado que — assim como os β-agonistas — atua sobre as células cardíacas aumentando o AMPc intracelular, mas de forma independente dos receptores β-adrenérgicos. O glucagon aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial quando administrado em doses elevadas (5 a 20 mg por via intravenosa).

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem causar toxicidade grave ou morte com *overdose* relativamente baixa. Esses fármacos deprimem a automaticidade do nodo sinusal e retardam a condução no nó AV (ver Capítulo 12). Também reduzem o débito cardíaco e a pressão arterial. Observa-se hipotensão grave com nifedipino e di-hidropiridínicos relacionados, mas nos casos com *overdose* grave todos os efeitos cardiovasculares podem ocorrer com qualquer dos bloqueadores dos canais de cálcio.

O tratamento requer cuidados gerais de suporte. Considerando que a maioria dos antagonistas do cálcio é ingerida em formas farmacêuticas de liberação lenta, talvez seja possível eliminar os antagonistas antes que sejam absorvidos completamente; deve-se iniciar irrigação intestinal total e administração oral de carvão ativado assim que possível, antes que ocorra íleo paralítico causado pelo antagonista do cálcio. A administração intravenosa de cálcio na dosagem de 2 a 10 g é um antídoto eficaz para a redução da contratilidade cardíaca, mas menos efetivo para o bloqueio nodal ou para o colapso vascular periférico. Outros tratamentos considerados úteis para o tratamento da hipotensão associada à intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio são glucagon e insulina em altas doses (0,5 a 1 unidade/kg/h) mais suplementação de glicose para manter glicemia satisfatória. Foram publicados recentemente relatos de casos que sugerem benefício com a administração de emulsão lipídica (usado normalmente como suplemento nutricional intravenoso) em casos de *overdose* grave de verapamil.

MONÓXIDO DE CARBONO E OUTROS GASES TÓXICOS

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro e onipresente porque é formado sempre que há queima de material contendo carbono. O envenenamento por monóxido de carbono é a principal causa de morte por envenenamento nos Estados Unidos. A maioria dos casos é de vítimas de incêndios, mas também são comuns as exposições acidentais e tentativas de suicídio. O diagnóstico e o tratamento de envenenamento por monóxido de carbono foram descritos no Capítulo 56. Muitos outros gases tóxicos são produzidos em incêndios ou liberados em acidentes industriais (Tabela 58-5).

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Os organofosforados e os carbamatos inibidores da colinesterase (ver Capítulo 7) são amplamente usados como inseticidas e pesticidas. A maioria dos casos graves de envenenamento por esses agentes resulta de ingestão intencional por suicidas, mas há relatos de casos ocorrendo no trabalho (aplicação de pesticida ou empacotamento) ou, raramente, como resultado de contaminação de alimentos ou ataque terrorista (p. ex., a liberação da arma química sarin no metrô de Tóquio em 1995).

TABELA 58-5 Características do envenenamento por alguns gases

Gás	Mecanismo de toxicidade	Características clínicas e tratamento
Gases irritantes (p. ex., cloro, amônia, dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio)	Efeito corrosivo sobre as vias respiratórias superiores e inferiores	Tosse, estridor, sibilos, pneumonia *Tratamento*: oxigênio umidificado, broncodilatadores
Monóxido de carbono	Liga-se à hemoglobina, reduz o fornecimento de oxigênio aos tecidos	Cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, convulsão, coma *Tratamento*: oxigênio a 100%; considerar oxigênio hiperbárico
Cianeto	Liga-se ao citocromo, bloqueia o uso do oxigênio celular	Cefaleia, náuseas, vômitos, síncope, convulsão, coma *Tratamento*: o *kit* antídoto convencional é formado por nitritos (que se ligam ao cianeto) para induzir metemoglobinemia e tiossulfato (que acelera a conversão de cianeto a tiocianato, menos tóxico); um novo *kit* antídoto consiste em hidroxocobalamina concentrada, que converte diretamente cianeto em cianocobalamina
Sulfeto de hidrogênio	Semelhante ao cianeto	Semelhante ao cianeto; odor de ovo podre *Tratamento*: não há antídoto específico; alguns autores recomendam a parte nitrito do *kit* convencional de antídoto para cianeto
Agentes oxidantes (p. ex., óxidos de nitrogênio)	Podem causar metemoglobinemia	Dispneia, cianose (causada pela cor marrom da metemoglobinemia), síncope, convulsão, coma *Tratamento*: azul de metileno (que acelera a conversão para hemoglobina normal)

A estimulação dos receptores muscarínicos causa cólica abdominal, diarreia, salivação excessiva, transpiração, frequência urinária e aumento de secreções brônquicas (ver Capítulos 6 e 7). A estimulação de receptores nicotínicos causa ativação ganglionar generalizada, que pode levar a hipertensão arterial e taquicardia ou bradicardia. Tremores e miofasciculações podem evoluir para fraqueza e paralisia dos músculos respiratórios. Os efeitos no SNC incluem agitação, confusão e convulsão. O mnemônico DUMBELS [**d**iareia, **u**rinação (micção, **u**rina), **m**iose e fraqueza **m**uscular, **b**roncospasmo, **e**xcitação, **l**acrimejamento e convul**s**ões, **s**udorese e **s**alivação (do inglês **d**iarrhea, **u**rination, **m**iosis and **m**uscle weakness, **b**ronchospasm, **e**xcitation, **l**acrimation and **s**eizures, **s**weating and **s**alivation)] ajuda a lembrar os achados comuns. Podem-se realizar testes sanguíneos para comprovar redução na atividade das hemácias (acetilcolinesterase) e de enzimas plasmáticas (butirilcolinesterase), com estimativa indireta da atividade da colinesterase nas sinapses.

Devem-se prover cuidados gerais de suporte, conforme descrito anteriormente. Estão indicadas precauções para assegurar que a equipe de resgate e os profissionais de saúde não tenham sido intoxicados por exposição a roupas ou pele contaminadas. Essa precaução é particularmente importante para as substâncias mais potentes como paration ou gases neurotóxicos. Os antídotos são atropina e pralidoxima (Tabela 58-4). A atropina é um inibidor muscarínico competitivo efetivo, mas sem efeito nos sítios nicotínicos. A pralidoxima administrada precocemente talvez restaure a atividade da colinesterase e é ativa nos receptores muscarínicos e nicotínicos.

CIANETO

Sais de cianeto (CN^-) e cianeto de hidrogênio (HCN) são substâncias altamente tóxicas usadas em sínteses químicas, como rodenticida (*gopher getter*)*, a princípio como método de execução, e como agente de suicídio ou homicídio. O cianeto de hidrogênio é formado a partir da queima de plásticos, lã e muitos outros produtos sintéticos e naturais. O cianeto também é liberado após a ingestão de diversas plantas (p. ex., mandioca) e sementes (p. ex., maçã, pêssego e damasco).

O cianeto liga-se rapidamente à citocromo-oxidase, inibindo a utilização de oxigênio pelas células e levando à hipoxia celular e à acidose láctica. Os sintomas de envenenamento por cianeto incluem respiração curta, agitação e taquicardia, seguidas por convulsão, coma, hipertensão e morte. A acidose metabólica grave é característica. A concentração venosa de oxigênio pode estar aumentada em razão de sua não utilização pelas células.

O tratamento do envenenamento por cianeto inclui administração rápida de carvão ativado (embora tenha ligação fraca com o cianeto, o carvão pode reduzir a absorção) e cuidados gerais de suporte. O *kit* antídoto convencional disponível nos EUA inclui duas formas de nitrito (nitrito de amila e nitrito de sódio), além de tiossulfato de sódio. Os nitritos induzem metemoglobinemia, que se liga ao CN^- livre, criando a cianometemoglobina, que é menos tóxica; o tiossulfato é um cofator na conversão enzimática de CN^- a tiocianato (SCN^-) muito menos tóxico.

Em 2006, a FDA aprovou um novo antídoto do cianeto, uma forma concentrada de hidroxocobalamina. A hidroxocobalamina (uma forma de vitamina B_{12}) combina-se rapidamente com o CN^- para formar cianocobalamina (outra forma de vitamina B_{12}).

DIGOXINA

Os digitálicos e outros glicosídeos e cardenolídeos cardíacos são encontrados em várias plantas (ver Capítulo 13) e na pele de alguns sapos. É possível haver toxicidade como resultado de *overdose* ou por acúmulo de digoxina em paciente com insuficiência renal ou por administração de fármaco que interfira com sua eliminação. Os pacientes tratados com digoxina a longo prazo em geral também fazem uso de diuréticos, o que pode causar depleção eletrolítica (particularmente de potássio).

É comum haver vômitos nos pacientes com *overdose* de digitálicos. A hiperpotassemia pode ser causada por *overdose* aguda de digitálico ou por envenenamento grave, enquanto a

* N. de R.T. Algo como absorvedor, de gêomis ou gêomio (*gopher* em inglês), roedor norte-americano da família dos geomidas, semelhante a uma ratazana.

hipopotassemia resulta de tratamento a longo prazo com diurético. (A digoxina não causa hipopotassemia.) Diversos distúrbios do ritmo cardíaco podem ocorrer, incluindo bradicardia sinusal, bloqueio AV, taquicardia atrial com bloqueio, ritmo juncional acelerado, batimentos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular bidirecional e outras arritmias ventriculares.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. A atropina costuma ser efetiva para bradicardia ou bloqueio AV. O uso de anticorpos antidigoxina (ver Capítulo 13) revolucionou o tratamento do envenenamento por digoxina; esses anticorpos devem ser administrados por via intravenosa na dosagem recomendada na embalagem. Os sintomas geralmente melhoram em 30 a 60 minutos. Os anticorpos antidigoxina também podem ser usados em casos de envenenamento por outros glicosídeos cardíacos (p. ex., digitoxina, oleandro), embora, talvez, em doses maiores em razão de reatividade cruzada parcial.

ETANOL E SEDATIVO-HIPNÓTICOS

As *overdoses* de etanol e de fármacos sedativo-hipnóticos (p. ex., benzodiazepínicos, barbitúricos, γ-hidroxibutirato [GHB], carisoprodol; ver Capítulos 22 e 23) ocorrem com frequência em razão de sua disponibilidade fácil e uso comum.

Os pacientes com *overdose* de etanol ou outros sedativo-hipnóticos podem se apresentar eufóricos ou brigões ("embriagados") ou em estado de estupor ou coma (completamente bêbado). Os pacientes comatosos com frequência apresentam depressão do impulso respiratório. A depressão dos reflexos de proteção das vias respiratórias pode resultar em aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, levando a pneumonia. É possível que haja hipotermia causada por exposição ao ambiente e a diminuição dos tremores. Concentrações sanguíneas de etanol acima de 300 mg/dL em geral causam coma profundo, mas os usuários regulares frequentemente desenvolvem tolerância ao etanol e podem estar deambulando apesar de concentrações ainda maiores. Os pacientes com *overdose* de GHB com frequência mantêm-se em coma profundo por 3 a 4 horas para então despertar completamente em minutos.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. Com proteção cuidadosa das vias aéreas (incluindo intubação endotraqueal), a maioria dos pacientes se recupera quando os efeitos do fármaco desaparecem. A hipotensão em geral responde à administração de líquidos, ao aquecimento do corpo em caso de frio e, quando necessário, à utilização de dopamina. Os pacientes com *overdose* apenas de benzodiazepínico talvez despertem após a administração de flumazenil, um antagonista dos benzodiazepínicos. Contudo, esse fármaco não é muito usado como terapia empírica para *overdose*, uma vez que pode desencadear crise convulsiva em pacientes adictos a benzodiazepínicos ou que tenham ingerido fármaco com efeito convulsivante (p. ex., antidepressivo tricíclico). Não há antídotos para etanol, barbitúricos ou para a maioria dos demais sedativo-hipnóticos.

ETILENOGLICOL E METANOL

Etilenoglicol e metanol são alcoóis que são toxinas importantes em razão do seu metabolismo a ácidos orgânicos altamente tóxicos (ver Capítulo 23). Eles podem causar depressão do SNC e estado de embriaguez semelhante ao produzido pelo etanol. Além disso, seus produtos metabólicos — ácido fórmico (metanol) ou ácidos hipúrico, oxálico e glicólico (etilenoglicol) — causam acidose metabólica grave e podem levar ao coma e causar cegueira (no caso do ácido fórmico) ou insuficiência renal (ácido oxálico e ácido glicólico). Inicialmente, o paciente aparenta estar embriagado, mas, após algumas horas, evidencia-se acidose metabólica com grande intervalo aniônico, acompanhada por hiperventilação e alteração do estado mental. Os pacientes com intoxicação por metanol podem apresentar distúrbios visuais variando de borramento da visão até cegueira.

O metabolismo do etilenoglicol a seus produtos tóxicos pode ser bloqueado inibindo-se a enzima álcool-desidrogenase com um fármaco competitivo como o fomepizol (4-metilpirazol). O etanol também é um antídoto eficaz, mas pode haver dificuldade de se alcançar níveis sanguíneos efetivos e seguros.

FERRO E OUTROS METAIS

O ferro é amplamente utilizado em complexos vitamínicos de venda livre e é a principal causa de morte por envenenamento na infância. Até 10 a 12 multivitamínicos contendo ferro utilizados no pré-natal podem causar quadros graves em um lactente. O envenenamento por outros metais (chumbo, mercúrio, arsênico) também é importante, em especial na indústria. Para uma discussão detalhada sobre envenenamento por ferro e outros metais, ver Capítulos 33, 56 e 57.

OPIOIDES

Os opioides (ópio, morfina, heroína, meperidina, metadona, etc.) são substâncias comumente consumidas de forma abusiva (ver Capítulos 31 e 32), e *overdoses* são comuns em razão do uso das formulações não padronizadas vendidas nas ruas. Para uma discussão detalhada sobre *overdose* de opioides e seu tratamento, ver Capítulo 31.

ENVENENAMENTO POR CASCAVEL

Nos Estados Unidos, a cascavel é o réptil venenoso mais comum. As picadas raramente são fatais, e em 20% dos casos não há veneno envolvido. Entretanto, cerca de 60% das picadas causam morbidade significativa em razão das enzimas digestivas destrutivas encontradas no veneno. Entre os sinais de envenenamento por cascavel estão dor intensa, edema, hematoma, formação de bolhas hemorrágicas e as evidentes marcas das presas. Entre os efeitos sistêmicos estão náuseas, vômitos, miofasciculações, dormência e gosto metálico na boca, choque e coagulopatia sistêmica com aumento do tempo de coagulação e redução na contagem de plaquetas.

Estudos demonstraram que medidas emergenciais populares como incisão e sucção, torniquete e compressa de gelo são muito mais lesivas do que úteis. Por outro lado, evitar movimentos desnecessários ajuda a reduzir a disseminação do veneno. O tratamento definitivo tem como base a administração intravenosa de soro específico, que deve ser iniciada assim que possível.

TEOFILINA

Embora tenha sido amplamente substituída pelos β-agonistas inalados, a teofilina continua sendo usada para tratamento de

broncospasmo por alguns pacientes com asma e bronquite (ver Capítulo 20). Uma dose de 20 a 30 comprimidos pode causar intoxicação grave ou fatal. Também é possível haver intoxicação subaguda ou crônica como resultado de dosagem excessiva acidental ou de uso de fármaco que interfira com o metabolismo da teofilina (p. ex., cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina; ver Capítulo 4).

Além de taquicardia sinusal e tremor, é comum haver vômitos após *overdose*. Hipotensão, taquicardia, hipopotassemia e hiperglicemia podem ocorrer, provavelmente em razão de ativação β_2-adrenérgica. A causa dessa ativação não foi totalmente esclarecida, mas os efeitos são amenizados com o uso de β-bloqueadores (ver adiante). As arritmias cardíacas incluem taquicardias atriais, contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular. Nos casos de envenenamento grave (p. ex., *overdose* aguda com concentração sérica > 100 mg/L), com frequência ocorrem convulsões geralmente resistentes aos anticonvulsivantes habituais. Os efeitos tóxicos podem ser retardados em várias horas após a ingestão de comprimidos com formulações de liberação lenta.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. Há indicação para descontaminação gastrintestinal agressiva utilizando doses repetidas de carvão ativado e irrigação de todo o intestino. O propranolol e outros β-bloqueadores (p. ex., esmolol) são antídotos úteis para os casos com hipotensão e taquicardia mediada por receptores β. Para o tratamento das convulsões, o fenobarbital é melhor que a fenitoína; a maioria dos anticonvulsivantes não são efetivos nesses casos. A hemodiálise está indicada nos casos com concentrações séricas acima de 100 mg/L e para convulsões intratáveis em pacientes com níveis menores.

REFERÊNCIAS

Dart RD (editor): *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Goldfrank LR et al. (editors): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010.

Olson KR et al. (editors): *Poisoning & Drug Overdose*, 6th ed. McGraw-Hill, 2011.

POISINDEX. (Revised Quarterly.) Thomson/Micromedex.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A *overdose* de bupropiona pode causar convulsões frequentemente recorrentes ou prolongadas. As convulsões induzidas pelo fármaco devem ser tratadas com um benzodiazepínico intravenoso, como lorazepam ou diazepam. Caso o tratamento não seja efetivo, pode-se usar fenobarbital ou outro depressor mais eficaz do SNC. Para evitar que fármacos e tóxicos sejam absorvidos sistemicamente, com frequência administra-se uma pasta de carvão ativado por via oral ou por tubo nasogástrico.

SEÇÃO X

Tópicos especiais

CAPÍTULO 59

Aspectos especiais da farmacologia perinatal e pediátrica

Gideon Koren, M.D.*

Os efeitos dos fármacos sobre fetos e lactentes recém-nascidos têm como base os princípios gerais descritos nos Capítulos 1 a 4. Entretanto, os contextos fisiológicos nos quais as leis farmacológicas operam são diferentes em gestantes e em lactentes em rápido desenvolvimento. No presente, os fatores farmacocinéticos específicos que operam nesses pacientes começam a ser compreendidos, enquanto as informações acerca de diferenças farmacodinâmicas (p. ex., características e respostas de receptores) ainda são incompletas.

TERAPIA FARMACOLÓGICA NA GRAVIDEZ

Farmacocinética

A maioria dos fármacos administrados a gestantes atravessa a barreira placentária e expõe embrião e feto a seus efeitos farmacológicos e eventualmente teratogênicos. Dentre os fatores mais importantes que afetam a transferência placentária e o efeito de fármacos sobre o feto estão: (1) as propriedades físico-químicas do fármaco; (2) a velocidade com que o fármaco atravessa a barreira placentária e a quantidade que chega ao feto; (3) a duração da exposição ao fármaco; (4) as características de distribuição nos diferentes tecidos fetais; (5) o estágio do desenvolvimento placentário e fetal no momento da exposição ao fármaco, e (6) os efeitos dos fármacos usados em combinação.

A. Lipossolubilidade

Assim como ocorre com outras membranas biológicas, a passagem de fármacos pela placenta depende da lipossolubilidade e do grau de ionização. Substâncias lipofílicas tendem a se difundir pela placenta e entrar rapidamente na circulação fetal. Por exemplo, o tiopental, um fármaco que costuma ser usado em cesarianas, atravessa a placenta quase imediatamente e pode produzir sedação ou apneia no recém-nascido. Fármacos altamente ionizados, como a succinilcolina e a tubocurarina, também usados em cesarianas, atravessam lentamente a placenta e atingem baixas concentrações no feto. A impermeabilidade da placenta a compostos polares é relativa. Quando são atingidos gradientes materno-fetais altos o suficiente, os compostos polares atravessam a placenta em quantidades substanciais. O salicilato, ionizado quase por completo em pH fisiológico, atravessa rapidamente a placenta. Isso ocorre porque a pequena quantidade de salicilato não ionizada é altamente lipossolúvel.

B. Peso molecular e pH

O peso molecular do fármaco também influencia a velocidade de transferência e a quantidade do fármaco transferido pela placenta. Substâncias com peso molecular entre 250 e 500 atravessam facilmente a placenta, dependendo de sua lipossolubilidade e grau de ionização; aquelas com peso molecular entre 500 e 1.000 têm mais dificuldade para atravessar a placenta, e aquelas com peso molecular acima de 1.000 têm muita dificuldade para atravessar a placenta. Uma aplicação clínica importante dessa propriedade é na escolha da heparina como o anticoagulante a ser usado em gestantes. Por ser uma molécula muito grande (e polar), a heparina não atravessa a placenta. Diferentemente da varfarina, que é teratogênica e deve ser evitada no primeiro trimestre da gravidez e mesmo depois disso (uma vez que o cérebro continua a se desenvolver), a heparina pode ser administrada com segurança a gestantes que necessitem de anticoagulação. Todavia, a placenta contém transportadores

* Patrocinado por doação do *Canadian Institutes for Health Research* e pelo *Research Leadership for Better Pharmacotherapy During Pregnancy and Lactation*.

de substâncias capazes de levar moléculas maiores até o feto. Por exemplo, diversos anticorpos maternos atravessam a placenta e podem causar morbidade fetal, como na incompatibilidade Rh.

Considerando que o sangue materno tem pH 7,4 e que o pH do sangue fetal é 7,3, as substâncias que forem bases fracas com pK_a acima de 7,4 estarão mais ionizadas no compartimento fetal, levando a aprisionamento iônico e, consequentemente, a maiores concentrações no feto (ver Capítulo 1).

C. Transportadores placentários

Ao longo da última década, foram identificados muitos transportadores na placenta, bem como seus efeitos sobre o transporte de substâncias para o feto. Por exemplo, o transportador P-glicoproteína, codificado pelo gene *MDR1*, bombeia de volta à circulação materna diversas substâncias, inclusive fármacos usados no tratamento de câncer (p. ex., vimblastina e doxorrubicina) e outros agentes. De forma semelhante, inibidores das proteases virais, que são substratos para a P-glicoproteína, atingem baixas concentrações no feto — um efeito que talvez aumente o risco de transmissão vertical de HIV da mãe para o feto. O hipoglicemiante glibenclamida apresenta concentração muito menor no feto do que na mãe. Em pesquisa recente, comprovou-se que esse agente é eliminado da circulação fetal pelo transportador BCRP, assim como pelo transportador MRP3 localizado na borda em escova da membrana placentária.

D. Ligação proteica

O grau com que um fármaco se liga a proteínas plasmáticas (particularmente à albumina) também afeta a taxa de transferência e a quantidade transferida. Contudo, se um composto for muito lipossolúvel (p. ex., alguns gases anestésicos), sua transferência não será muito afetada pelo grau de ligação a proteínas. A transferência desses fármacos mais lipossolúveis e suas taxas globais de equilíbrio variam mais (e proporcionalmente) em função do fluxo sanguíneo placentário. Isso ocorre porque substâncias muito lipossolúveis se difundem pela placenta de modo tão rápido que suas taxas globais de equilíbrio não dependem de haver concentrações iguais de substância livre em ambos os lados. Se uma substância for pouco lipossolúvel e estiver ionizada, sua transferência será lenta e provavelmente bloqueada por estar ligada a proteínas maternas. O diferencial na capacidade de ligação proteica também é importante, considerando que alguns fármacos apresentam maior ligação a proteínas no plasma materno do que no fetal em razão de menor afinidade à ligação a proteínas fetais. Esse fato foi demonstrado para sulfonamidas, barbitúricos, fenitoína e agentes anestésicos locais. Além disso, o percentual elevado de ligação proteica da glibenclamida (> 98,8%) também contribui para os níveis fetais baixos em comparação com os encontrados no sangue materno, conforme mencionado anteriormente.

E. Metabolismo placentário e fetal dos fármacos

Dois mecanismos ajudam a proteger o feto de substâncias encontradas na circulação materna: (1) a placenta, ela própria, exerce um papel como barreira semipermeável e como local de metabolização de algumas substâncias que passam por ela. Foram comprovados diversos tipos de reação de oxidação aromática (p. ex., hidroxilação, *N*-desalquilação, desmetilação) que ocorrem no tecido placentário. O pentobarbital é oxidado dessa forma. Por outro lado, é possível que a capacidade metabólica da placenta leve à produção de metabólitos tóxicos e, sendo assim, a placenta pode aumentar a toxicidade (p. ex., etanol, benzopirenos). (2) Os fármacos que atravessam a placenta entram no feto pela veia umbilical. Cerca de 40 a 60% do fluxo de sangue venoso umbilical entram no fígado fetal; o restante é desviado do fígado e entra na circulação fetal geral. Um fármaco que entra pelo fígado pode ser parcialmente metabolizada antes de ganhar a circulação fetal. Além disso, uma grande proporção do fármaco presente na artéria umbilical (retornando à placenta) pode sofrer desvio através da placenta retornando à veia umbilical e novamente ao fígado. Devem-se notar que os metabólitos de alguns fármacos podem ser mais ativos que o composto original, podendo afetar o feto de modo adverso.

Farmacodinâmica

A. Ações maternas do fármaco

Os efeitos dos fármacos sobre os tecidos reprodutores (mamas, útero, etc.) da gestante algumas vezes são alterados pelo ambiente endócrino próprio ao estágio da gravidez. Os efeitos farmacológicos sobre outros tecidos maternos (coração, pulmões, rins, sistema nervoso central, etc.) não são significativamente alterados pela gravidez, embora o contexto fisiológico (débito cardíaco, fluxo sanguíneo renal, etc.) possa estar alterado, requerendo a utilização de fármacos que não seriam necessários para a mesma mulher quando não gestando. Por exemplo, glicosídeos cardíacos e diuréticos podem ser necessários para tratar uma insuficiência cardíaca desencadeada pelo aumento da sobrecarga cardíaca determinado pela gravidez, ou pode haver necessidade de administrar insulina para controle da glicemia em casos de diabetes gestacional.

B. Ações terapêuticas dos fármacos no feto

A terapêutica fetal é uma área emergente da farmacologia perinatal. Trata-se da administração de fármacos à gestante tendo como alvo o feto. No presente, são utilizados corticorsteroides para estimular a maturação pulmonar fetal quando há expectativa de parto prematuro. A administração de fenobarbital à grávida com gestação próximo do termo pode induzir a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação da bilirrubina, e a incidência de icterícia é menor em neonatos cujas mães tenham sido tratadas com fenobarbital em comparação com os daquelas não tratadas. Antes de a fototerapia ter se tornado o tratamento preferencial da hiperbilirrubinemia indireta no neonato, o fenobarbital era usado com essa indicação. A administração de fenobarbital à gestante foi recentemente sugerida como meio de reduzir o risco de sangramento intracraniano em lactentes prematuros. Contudo, ensaios randomizados de grande porte não confirmaram esse efeito. Fármacos antiarrítmicos também têm sido administrados a gestantes para tratar arritmias cardíacas fetais. Embora sua eficácia ainda não tenha sido comprovada por pesquisas controladas, digoxina, flecainida, procainamida, verapamil e outros antiarrítmicos mostraram-se efetivos em estudos de casos. Ao longo das últimas duas décadas demonstrou-se que a administração de zidovudina à gestante reduz em 66% a transmissão de HIV de mãe para filho e que, com o uso combinado de três agentes antirretrovirais, é possível eliminar quase inteiramente a possibilidade de transmissão (ver Capítulo 49).

C. Ações tóxicas previsíveis em fetos

O uso crônico de opioides pela gestante pode induzir dependência no feto e no recém-nascido. Tal dependência se manifesta após o nascimento, na forma de síndrome de abstinência no neonato. Um efeito tóxico não bem compreendido é aquele causado pelo uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina durante a gravidez. Esses fármacos podem produzir lesão renal significativa e irreversível no feto e são, portanto, contraindicados em gestantes. Os efeitos adversos também podem ser retardados, como no caso de fetos do sexo feminino expostos ao dietilestilbestrol, com maior risco de adenocarcinoma vaginal após a puberdade.

D. Ações teratogênicas dos fármacos

Uma exposição isolada a um fármaco pode afetar a estrutura fetal em rápido desenvolvimento no momento da exposição. A talidomida é um exemplo de fármaco capaz de afetar profundamente o desenvolvimento dos membros com exposição breve. Tal exposição, contudo, deve ocorrer no momento crítico do desenvolvimento dos membros. O risco de focomelia da talidomida ocorre entre a quarta e a sétima semanas de gestação, período em que ocorre o desenvolvimento dos braços e das pernas (Figura 59-1).

1. Mecanismos teratogênicos — Os mecanismos pelos quais diferentes fármacos produzem efeitos teratogênicos não estão totalmente esclarecidos e provavelmente são multifatoriais. Por exemplo, os fármacos podem ter efeito direto sobre os tecidos maternos com efeitos indiretos ou secundários sobre os tecidos fetais. As substâncias podem interferir com a passagem de oxigênio ou de nutrientes pela placenta e, dessa forma, produzir efeitos sobre os tecidos fetais com metabolismo mais acelerado. Finalmente, os fármacos podem ter ações diretas importantes sobre os processos de diferenciação dos tecidos em desenvolvimento. Por exemplo, demonstrou-se que a vitamina A (retinol) possui ações relevantes na diferenciação/destinação de tecidos normais. Diversos análogos da vitamina A (isotretinoína, etretinato) são teratogênicos potentes, o que sugere que modifiquem os processos normais de diferenciação. Finalmente, a deficiência de substâncias essenciais parece ter um papel em alguns tipos de anomalia. Por exemplo, a suplementação de ácido fólico durante a gravidez parece reduzir a incidência de defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida).

A exposição contínua a um teratogênico pode produzir efeitos cumulativos ou afetar vários órgãos em diversos estágios do desenvolvimento. O consumo crônico de altas doses de etanol durante a gravidez, particularmente durante os dois primeiros trimestres, pode resultar na síndrome alcoólica fetal (ver Capítulo 23). Nessa síndrome, são afetados o sistema nervoso central, crescimento e desenvolvimento facial.

2. Definindo um teratógeno — Para ser considerada teratogênica, uma substância ou um processo deve (1) produzir um

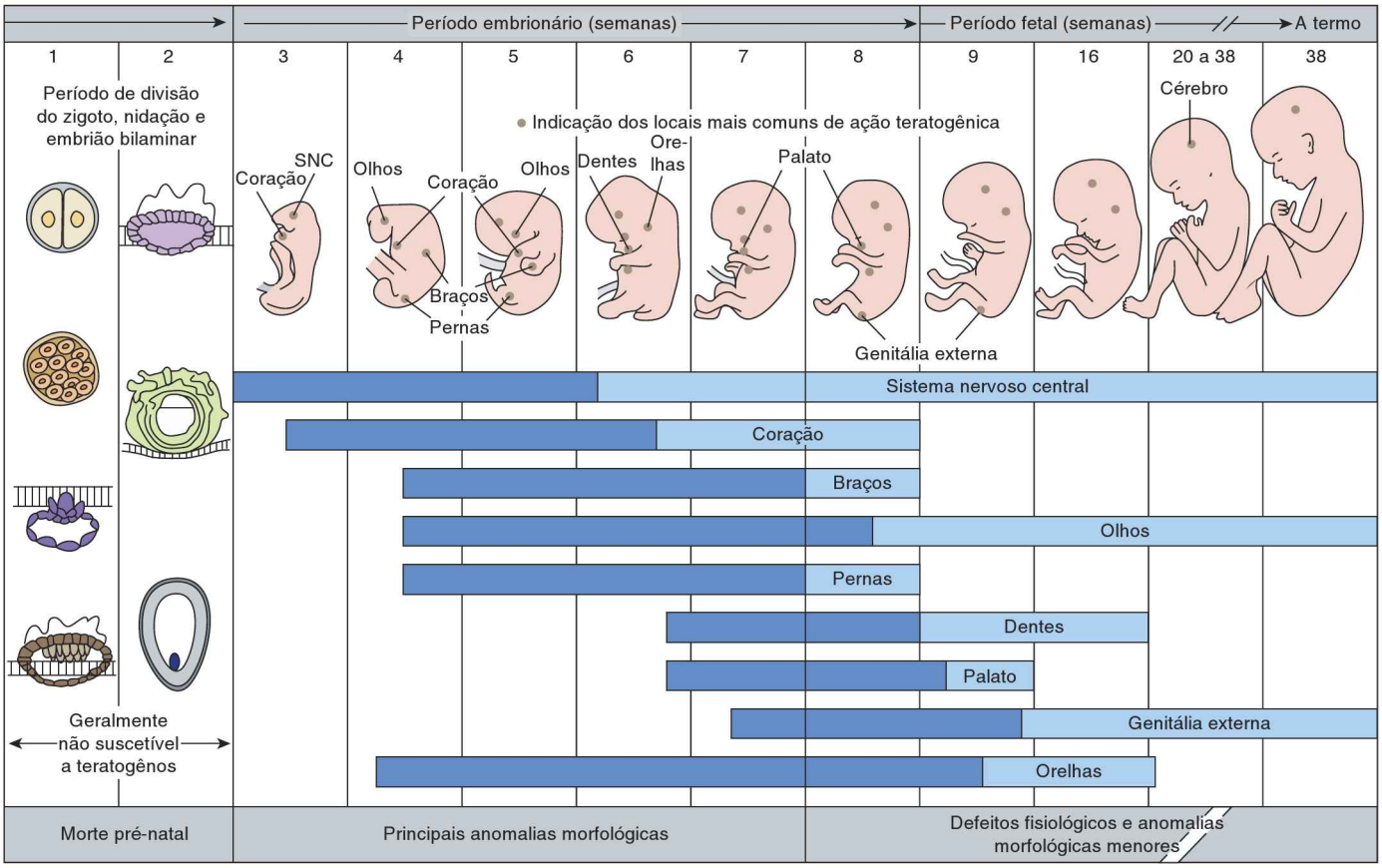


FIGURA 59-1 Diagrama esquemático dos períodos críticos do desenvolvimento humano. (Reproduzida, com permissão, de Moore KL: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Saunders, 1988.)

conjunto característico de malformações, indicando seletividade para determinados órgãos-alvo; (2) produzir seus efeitos em um estágio particular do desenvolvimento fetal, como durante o período limitado de organogênese dos órgãos-alvo (Figura 59-1), e (3) apresentar incidência dose-dependente. Alguns fármacos sabidamente com efeitos teratogênicos ou outros efeitos colaterais durante a gravidez estão listados na Tabela 59-1. Os efeitos teratogênicos não estão limitados apenas às principais malformações, mas incluem restrição ao crescimento fetal (p. ex., tabagismo), abortamento (p. ex., álcool), natimortalidade (p. ex., fumança de cigarros) e retardo neurocognitivo (p. ex., álcool).

O amplamente citado sistema de classificação do potencial teratogênico da *Food and Drug Administration* (FDA) (Tabela 59-2) é uma tentativa de quantificar o risco teratogênico classificando o fármaco entre A (seguro) e X (risco teratogênico confirmado em seres humanos). Esse sistema foi criticado como impreciso e pouco prático. Por exemplo, vários fármacos foram classificados como "X" apesar de haver dados substanciais sobre segurança em seres humanos no sentido oposto (p. ex., contraceptivos orais). O diazepam e outros benzodiazepínicos são classificados como "D" apesar de ausência de evidências positivas quanto ao risco para fetos humanos. Atualmente, a FDA está modificando seu sistema, passando da graduação A, B, C para uma classificação narrativa que resumirá o conhecimento com base em evidência sobre cada fármaco em termos de risco e segurança para o feto.

TABELA 59-1 Fármacos com efeitos teratogênicos ou outros efeitos colaterais significativos sobre o feto

Fármaco	Trimestre	Efeito
Ácido valproico	Todos	Malformações do tubo neural, cardíacas e dos membros
Aminopterina	Primeiro	Múltiplas anomalias macroscópicas
Anfetaminas	Todos	Suspeita de padrões anormais de desenvolvimento, desempenho escolar deficiente
Androgênios	Segundo, terceiro	Masculinização de fetos femininos
Antidepressivos tricíclicos	Terceiro	Relatos de sintomas de abstinência neonatal em poucos casos usando clomipramina, desipramina e imipramina
Barbitúricos	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Bussulfano	Todos	Diversas malformações congênitas; baixo peso ao nascer
Carbamazepina	Primeiro	Malformações no tubo neural
Ciclofosfamida	Primeiro	Várias malformações congênitas
Citarabina	Primeiro, segundo	Várias malformações congênitas
Clomipramina	Terceiro	Letargia, hipotonia, cianose e hipotermia do neonato
Clorpropamida	Todos	Hipoglicemia neonatal sintomática prolongada
Cocaína	Todos	Risco aumentado de aborto espontâneo, descolamento de placenta e parto prematuro; infarto cerebral neonatal, desenvolvimento anormal e déficit de desempenho escolar
Diazepam	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Dietilestilbestrol	Todos	Adenose vaginal, adenocarcinoma de células claras da vagina
Etanol	Todos	Risco de síndrome alcoólica fetal e defeitos no desenvolvimento neural relacionados com o álcool
Etretinato	Todos	Risco elevado de múltiplas malformações congênitas
Fenciclidina	Todos	Exame neurológico anormal, déficits no reflexo de sucção e na alimentação
Fenitoína	Todos	Síndrome hidantoínica fetal
Heroína	Todos	O uso crônico causa dependência neonatal
Inibidores da ECA	Todos, especialmente segundo e terceiro	Lesão renal
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)	Terceiro	Síndrome de abstinência neonatal, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido
Iodo	Todos	Bócio, hipotireoidismo congênito
Isotretinoína	Todos	Risco extremamente elevado de malformações no SNC, na face, nas orelhas, entre outras malformações
Lítio	Primeiro, terceiro	Anomalia de Ebstein, toxicidade neonatal no terceiro trimestre
Metadona	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Metiltiouracila	Todos	Hipotireoidismo

(*continua*)

TABELA 59-1 Fármacos com efeitos teratogênicos ou outros efeitos colaterais significativos sobre o feto (*continuação*)

Fármaco	Trimestre	Efeito
Metotrexato	Primeiro	Múltiplas malformações congênitas
Metronidazol	Primeiro	Talvez seja mutagênico (pesquisas em animais; não há evidências de efeitos mutagênicos ou teratogênicos em seres humanos)
Micofenolato mofetila	Primeiro	Malformações graves na face, nos membros e em outros órgãos
Misoprostol	Primeiro	Sequência de Möbius
Penicilamina	Primeiro	Cútis laxa, outras malformações congênitas
Propiltiouracila	Todos	Bócio congênito
Solventes orgânicos	Primeiro	Múltiplas malformações
Tabagismo (constituintes da fumaça de tabaco)	Todos	Retardo do crescimento intrauterino; prematuridade, síndrome da morte súbita do lactente; complicações perinatais
Talidomida	Primeiro	Focomelia (encurtamento ou ausência dos ossos longos dos membros) e muitas malformações internas
Tamoxifeno	Todos	Risco aumentado de abortamento espontâneo ou de lesão fetal
Tetraciclina	Todos	Alteração na cor e defeitos nos dentes e alteração no crescimento ósseo
Trimetadiona	Todos	Múltiplas anormalidades congênitas
Varfarina	Primeiro	Hipoplasia da ponte nasal, condrodisplasia
	Segundo	Malformações do SNC
	Terceiro	Risco de sangramento; o uso do fármaco deve ser suspenso um mês antes do parto

3. Orientações às pacientes sobre risco teratogênico — Desde o desastre da talidomida, a medicina tem sido praticada como se todos os fármacos fossem potencialmente teratogênicos para seres humanos quando, na realidade, menos de 30 fármacos foram identificados como tal, com centenas de agentes tendo sido comprovados como seguros para o concepto. Considerando o alto nível de ansiedade entre as gestantes — e tendo em vista que metade das gestações na América do Norte não é planejada — a cada ano milhares de mulheres demandam orientações sobre a exposição fetal a fármacos, químicos e radiação. No programa *Motherisk* de Toronto, milhares de mulheres recebem orientações todos os meses, e comprovou-se que o aconselhamento apropriado evita abortos desnecessários. Os médicos que desejarem prestar esse tipo de aconselhamento a gestantes devem estar seguros de que a informação dada esteja atualizada e tenha base em evidências, e que a gestante compreenda que o risco teratogênico basal de qualquer gravidez (ou seja, o risco de anomalia neonatal sem exposição a qualquer teratogênico conhecido) é de cerca de 3%. Também é muito importante abordar os riscos materno-fetais das doenças mantidas sem tratamento a fim de evitar o uso de medicações. Pesquisas recentes demonstraram morbidade grave em mulheres que suspenderam o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina para tratamento de depressão durante a gravidez.

TABELA 59-2 Classificação da FDA para risco teratogênico

Categoria	Descrição
A	Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos demais trimestres), e a possibilidade de dano fetal parece ser remota.
B	Estudos reprodutivos em animais não demonstraram risco fetal, mas não foram feitos estudos controlados em gestantes, ou revelaram efeitos adversos (além de redução da fertilidade) que não se confirmaram em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres).
C	Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico, embriocida ou outros), e não foram realizados estudos controlados em mulheres, ou não há estudos disponíveis em mulheres ou em animais. Os fármacos devem ser administrados apenas se os benefícios potenciais justificarem o possível risco para o feto.
D	Há evidências positivas de risco para fetos humanos, mas os benefícios em gestantes talvez tornem seu uso aceitável apesar do risco (p. ex., se o fármaco for necessário em situação potencialmente letal ou para tratar uma doença grave para a qual fármacos mais seguros não possam ser usados ou não sejam efetivos).
X	Estudos realizados em animais ou em seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidências de risco fetal com base na experiência humana, ou ambos, e o risco de usar o fármaco em gestantes não se justifica em função de qualquer possível benefício. O fármaco é contraindicado em mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar.

FARMACOTERAPIA EM LACTENTES E CRIANÇAS

Os processos fisiológicos que influenciam as variáveis farmacocinéticas em lactentes são alterados de forma significativa no primeiro ano de vida, particularmente nos primeiros meses. Portanto, deve-se dar atenção especial à farmacocinética nessa faixa etária. As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e não pediátricos não foram exploradas em detalhes e provavelmente são pequenas exceto para tecidos-alvo específicos que sofrem maturação no nascimento ou imediatamente após (p. ex., o canal arterial).

Absorção do fármaco

A absorção de fármacos em lactentes e crianças segue os mesmos princípios gerais observados em adultos. Os fatores específicos que influenciam a absorção de fármacos são o fluxo de sangue no local da administração (determinado pelo estado fisiológico do lactente ou da criança) e, para os fármacos administrados por via oral, a função gastrintestinal (que se altera rapidamente nos primeiros dias após o nascimento). A idade após o nascimento também influencia a regulação da absorção de fármacos.

A. Fluxo sanguíneo no local da administração

A absorção após injeção intramuscular ou subcutânea depende principalmente, tanto em neonatos quanto em adultos, da taxa de fluxo sanguíneo para o músculo ou a região subcutânea injetados. As condições patológicas que podem reduzir o fluxo de sangue a essas regiões são choque cardiovascular, vasoconstrição por agentes simpatomiméticos e insuficiência cardíaca. Contudo, lactentes prematuros enfermos necessitando de injeções intramusculares têm pouca massa muscular. Esse fato é complicado pela menor perfusão periférica nessas regiões. Nesses casos, a absorção se torna irregular e difícil de predizer, pois o fármaco pode permanecer no músculo e ser absorvido mais lentamente do que seria esperado. Se a perfusão melhora subitamente, é possível que haja um aumento súbito e imprevisível na quantidade de fármaco que entra na circulação, resultando em concentrações altas e potencialmente tóxicas. São exemplos de fármacos especialmente perigosos nessas situações glicosídeos cardíacos, antibióticos aminoglicosídeos e anticonvulsivantes.

B. Função gastrintestinal

Ocorrem alterações bioquímicas e fisiológicas significativas no trato gastrintestinal do neonato logo após o nascimento. Em lactentes nascidos a termo, a secreção ácida gástrica se inicia logo após o nascimento e aumenta gradualmente ao longo de várias horas. Nos prematuros, a secreção ácida gástrica ocorre mais lentamente, com concentrações maiores surgindo no quarto dia de vida. Assim, fármacos que sejam total ou parcialmente inativados pelo pH baixo do conteúdo gástrico não devem ser administrados por via oral.

O tempo de esvaziamento gástrico é prolongado (até 6 ou 8 horas) no primeiro dia após o nascimento. Portanto, fármacos que sejam absorvidos principalmente pelo estômago podem ter absorção mais completa que o esperado. No caso de fármaco com absorção no intestino delgado, o efeito terapêutico pode ser retardado. No neonato, a peristalse é irregular e pode ser menor. A quantidade de fármaco absorvido no intestino delgado consequentemente pode ser imprevisível; é possível haver absorção além do previsto se a peristalse estiver lenta, resultando em toxicidade com dose-padrão. A Tabela 59-3 resume os dados sobre biodisponibilidade oral de vários fármacos comparando neonatos a crianças maiores e adultos. O aumento da peristalse, como costuma ocorrer nas diarreias, tende a reduzir a extensão da absorção, pois o tempo de contato com a grande área de absorção intestinal é reduzido.

A atividade das enzimas gastrintestinais tende a ser menor no neonato em comparação com adultos. A atividade da α-amilase, e de outras enzimas pancreáticas, no duodeno é menor em lactentes com até quatro meses de idade. Os neonatos também apresentam baixas concentrações de ácidos biliares e de lipase, o que pode reduzir a absorção de fármacos lipossolúveis.

Distribuição

À medida que a composição do corpo se altera com o desenvolvimento, também são alterados os volumes de distribuição. O neonato apresenta maior percentual de água na composição de seu peso corporal (70 a 75%) em comparação com os adultos (50 a 60%). Podem ser observadas diferenças também entre o neonato a termo (a água representa 70% do peso corporal) e o neonato prematuro (a água representa 85% do peso corporal). De forma semelhante, a água extracelular representa 40% do peso corporal nos neonatos, contra 20% nos adultos. A maioria dos neonatos apresenta diurese nas primeiras 24 a 48 horas de vida. Considerando que muitos fármacos são distribuídos por todo o volume do espaço extracelular, o tamanho (volume) do compartimento de água extracelular pode ser um fator importante que determina a concentração do fármaco nos sítios receptores. Isto é particularmente importante para os fármacos hidrossolúveis (como os aminoglicosídeos) e menos relevante para os agentes lipossolúveis.

Os lactentes prematuros possuem muito menos gordura que os nascidos a termo. A gordura corporal total em lactentes prematuros compõe cerca de 1% do peso corporal total, contra 15% nos neonatos a termo. Assim, os órgãos que normalmente acumulam alta concentração de fármacos lipossolúveis nos adultos e em outras crianças concentram quantidades menores desses agentes em lactentes imaturos.

Outro fator importante que determina a distribuição do fármaco é sua ligação a proteínas plasmáticas. A albumina é a proteína plasmática com maior capacidade de ligação. Em geral, a taxa de ligação de fármacos a proteínas é menor nos neonatos. Esse fato tem sido observado em anestésicos locais, diazepam, fenitoína, ampicilina e fenobarbital. Portanto, a concentração de fármaco livre (não ligado) no plasma é inicialmente maior. Considerando que o fármaco livre exerce seu efeito farmacológico, é possível que haja maior efeito ou efeito tóxico a despeito

TABELA 59-3 Absorção oral (biodisponibilidade) de vários fármacos em neonatos em comparação com crianças maiores e adultos

Fármaco	Absorção oral
Ampicilina	Aumentada
Diazepam	Normal
Digoxina	Normal
Fenitoína	Reduzida
Fenobarbital	Reduzida
Paracetamol	Reduzida
Penicilina G	Aumentada
Sulfonamidas	Normal

de concentração plasmática total (ligado mais livre) normal ou até mesmo reduzida. Considerando-se a dose terapêutica de um fármaco (p. ex., diazepam) administrado a um paciente, com a concentração plasmática total do fármaco de 300 mcg/L, se 98% do fármaco estiverem ligados a proteínas em uma criança maior ou em um adulto, a concentração de fármaco livre será de 6 mcg/L. Presumindo-se que essa concentração livre produza o efeito desejado no paciente sem toxicidade, se o mesmo fármaco for administrado a um lactente prematuro, em dose ajustada ao peso corporal, produzirá concentração plasmática total de 300 mcg/L e, considerando que apenas 90% do fármaco estarão ligados a proteínas, então a concentração de fármaco livre será de 30 mcg/L, ou cinco vezes mais alta. Embora a concentração mais alta de fármaco livre resulte em eliminação mais rápida (ver Capítulo 3), tal concentração pode ser inicialmente muito tóxica.

Alguns fármacos competem com a bilirrubina sérica na ligação com a albumina. Os fármacos administrados a neonatos com icterícia podem deslocar a bilirrubina da albumina. Em razão da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica no neonato, quantidades substânciais de bilirrubina podem entrar no cérebro e causar kernícterus. Esse fato foi observado quando se administrou sulfonamida a neonatos prematuros como profilaxia para sepse. Por outro lado, à medida que a bilirrubina sérica aumenta por razões fisiológicas ou por haver incompatibilidade sanguínea, a bilirrubina pode deslocar um fármaco da albumina e aumentar substancialmente a concentração de fármaco livre. Isso pode ocorrer sem alterar a concentração total do fármaco e resultaria em maior efeito terapêutico ou em toxicidade apesar de haver concentração normal. Esse fato foi observado com a fenitoína.

Metabolismo do fármaco

O metabolismo da maioria dos fármacos ocorre no fígado (ver Capítulo 4). As atividades metabólicas de oxidação e de conjugação dependentes de enzimas do citocromo P450 estão substancialmente reduzidas na vida neonatal (50 a 70% dos valores em adultos). O ponto de desenvolvimento em que a atividade enzimática é máxima depende do sistema enzimático específico em questão. A formação de glicuronídeo atinge os valores de adultos (por quilograma de peso corporal) entre o terceiro e o quarto ano de vida. Em razão da menor capacidade dos neonatos de metabolizar fármacos, muitos fármacos apresentam menor taxa de depuração e meia-vida de eliminação prolongada. Se as doses e a posologia não forem alteradas apropriadamente, a imaturidade predisporá o neonato a efeitos adversos de fármacos que sejam metabolizados no fígado. A Tabela 59-4 demonstra como a meia-vida de eliminação do fármaco em neonatos e adultos pode diferir e como a meia-vida do fenobarbital e da fenitoína é reduzida à medida que o neonato cresce. O processo de maturação deve ser considerado quando se administram fármacos nessa faixa etária, especialmente no caso de fármacos administrados por longos períodos.

Outra consideração a ser feita no tratamento de neonatos é se a mãe vinha ou não recebendo fármacos (p. ex., fenobarbital) que possam ter induzido maturação precoce de enzimas hepáticas. Nesse caso, a capacidade do neonato de metabolizar determinados fármacos será maior do que a esperada, e haverá menos efeito terapêutico e menor concentração plasmática quando a dose utilizada para neonatos for administrada. No período entre 12 a 36 meses de vida, a taxa metabólica de muitos fármacos excede os valores para adultos, o que implica doses maiores por quilograma do que em períodos posteriores.

TABELA 59-4 Comparação da meia-vida de eliminação de diversos fármacos em neonatos e adultos

Fármaco	Idade neonatal	$t_{1/2}$ em neonatos (horas)	$t_{1/2}$ em adultos (horas)
Diazepam		25-100	40-50
Digoxina		60-70	30-60
Fenitoína	0-2 dias	80	12-18
	3-14 dias	18	
	14-50 dias	6	
Fenobarbital	0-5 dias	200	64-140
	5-15 dias	100	
	1-30 meses	50	
Paracetamol		2,2-5	0,9-2,2
Salicilato		4,5-11	10-15
Teofilina	Neonato	13-26	5-10
	Criança	3-4	

Excreção dos fármacos

A taxa de filtração glomerular é muito menor em neonatos do que em crianças maiores ou em adultos, e essa limitação persiste durante os primeiros dias de vida. Calculada com base na área de superfície corporal, a taxa de filtração glomerular no neonato é apenas 30 a 40% do valor encontrado em adultos. Essa taxa é ainda menor em neonatos nascidos antes de 34 semanas de gestação. A função melhora substancialmente durante a primeira semana de vida. Ao final da primeira semana, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal terão aumentado 50% a partir do primeiro dia. Ao final da terceira semana, a taxa de filtração glomerular será 50 a 60% o valor encontrado em adultos; após 6 a 12 meses, são alcançados os valores observados em adultos (por unidade de área de superfície). Portanto, os fármacos que dependam da função renal para sua eliminação do organismo são depurados muito lentamente nas primeiras semanas de vida. Subsequentemente, no período entre 12 e 36 meses, a taxa de eliminação excede os valores de adultos, e com frequência são necessárias doses maiores por quilograma do que em adultos, como descrito anteriormente para a taxa metabólica.

As penicilinas, por exemplo, são depuradas em lactentes prematuros com 17% da taxa de adultos com base na comparação das áreas de superfície e com 34% da taxa de adultos quando ajustada ao peso corporal. A posologia da ampicilina para neonatos com menos de sete dias de vida é de 50 a 100 mg/kg/dia fracionados em duas doses com intervalos de 12 horas. A posologia para neonatos com mais de sete dias de vida é de 100 a 200 mg/kg/dia em três doses com intervalos de oito horas. Também se observou redução na taxa de eliminação renal de antibióticos aminoglicosídeos (canamicina, gentamicina, neomicina e estreptomicina) em neonatos. A posologia para gentamicina em neonatos com menos de sete dias de vida é de 5 mg/kg/dia em duas doses com intervalos de 12 horas. A posologia para neonatos com mais de sete dias de idade é de 7,5 mg/kg/dia em três doses com intervalos de oito horas. A depuração corporal total de digoxina depende diretamente de haver função renal adequada, e é possível haver acúmulo de digoxina quando se reduz a taxa de filtração glomerular. Considerando que a função renal em um lactente enfermo talvez não melhore na velocidade prevista para

as primeiras semanas e meses de vida, os ajustes necessários na posologia e na forma de administração podem ser muito difíceis. Nessa situação, o melhor é fazer os ajustes com base nas concentrações plasmáticas do fármaco dosadas em intervalos regulares ao longo do tratamento.

Embora naturalmente muita atenção seja dada ao neonato, é importante lembrar que as crianças entre 1 e 3 anos podem ter meia-vida de eliminação de fármacos *menor* do que crianças mais velhas e adultos, provavelmente em razão de *maiores* eliminação renal e metabolismo. Por exemplo, a dose por quilograma de digoxina é muito maior em crianças nessa faixa etária (12 a 36 meses) do que em adultos. Os mecanismos envolvidos nessas alterações no desenvolvimento não estão bem compreendidos.

Características farmacodinâmicas específicas do neonato

O uso apropriado de fármacos tornou possível a sobrevida de neonatos com anomalias graves que, de outra forma, morreriam em dias ou semanas. Por exemplo, a administração de indometacina (ver Capítulo 35) produz fechamento rápido de canal arterial patente, evitando, assim, a necessidade de fechamento cirúrgico em lactentes com coração normal. A infusão de prostaglandina E_1, por outro lado, faz o canal se manter pérvio, o que pode salvar a vida de um lactente com transposição dos grandes vasos ou com tetralogia de Fallot (ver Capítulo 18). Descreveu-se um efeito inesperado para tal infusão. O fármaco causou hiperplasia do antro com obstrução do trato de saída gástrico como manifestação clínica em 6 de 74 lactentes tratados. Esse fenômeno parece ser dose-dependente. Os neonatos também são mais sensíveis aos efeitos depressores centrais dos opioides em comparação com crianças maiores e adultos, implicando cautela extra quando expostos a algum narcótico (p. ex., codeína) com transmissão por leite materno.

FORMAS POSOLÓGICAS PEDIÁTRICAS E ADESÃO AO TRATAMENTO

A forma de apresentação de um fármaco e o modo como os pais administram-o à criança determinam a dose real utilizada. Muitos fármacos são preparados para crianças nas formas de elixir ou de suspensão. O **elixir** é uma solução alcoólica na qual as moléculas do fármaco encontram-se dissolvidas e igualmente distribuídas. Não há necessidade de agitar antes de usar e, a menos que tenha havido evaporação do veículo, a primeira e a última dose do frasco devem conter quantidades equivalentes do fármaco. As **suspensões** contêm partículas não dissolvidas do fármaco que devem ser distribuídas pelo veículo agitando-se o frasco antes de usar. Se a agitação do frasco não for completa a cada dose administrada, as primeiras doses podem conter menos fármaco do que as últimas e, consequentemente, no início do tratamento, a concentração plasmática e o efeito obtido podem ser menores do que o esperado. Por outro lado, é possível haver efeitos tóxicos inesperados no final do tratamento. Essa distribuição desigual é uma possível causa de ineficácia ou toxicidade em crianças que estejam sendo tratadas com suspensão de fenitoína. Portanto, é essencial que o médico, ao prescrever, conheça a forma de apresentação do fármaco e forneça instruções apropriadas ao farmacêutico e ao paciente ou seus pais.

A adesão pode ser mais difícil em pediatria, uma vez que envolve não apenas o esforço dos pais para seguir a prescrição, mas também problemas práticos como erros de medição, e incidentes como derramar o remédio ou o paciente cuspi-lo. Por exemplo, o volume medido das "colheres de chá" varia entre 2,5 e 7,8 mL. Os pais devem obter uma colher ou seringa medicinal calibrada junto à farmácia. Esses dispositivos aumentam a acurácia da dose medida e simplificam a administração do fármaco às crianças.

Ao avaliar a adesão, com frequência é útil perguntar se houve tentativa de dar uma segunda dose depois de a criança ter cuspido metade da primeira que lhe fora oferecida. Nem sempre os pais serão capazes de afirmar com segurança a dose realmente recebida pela criança. Os pais devem ser instruídos se devem ou não despertar o lactente a cada seis horas, dia ou noite. Essas questões devem ser discutidas e compreendidas, não devendo haver qualquer dúvida acerca do que os pais podem ou não fazer. É comum que haja falta de adesão quando se administram antibióticos para tratar otite média ou infecção do trato urinária e a criança se sente melhor após 4 ou 5 dias de tratamento. Os pais podem supor que não há razão para continuar administrando a medicação, mesmo ela tendo sido prescrita por 10 ou 14 dias. Essa situação é comum e deve ser prevista, de modo que os pais sejam informados sobre a importância de manter a medicação por todo o período prescrito, mesmo quando a criança aparente estar "curada".

Tanto quanto possível, deve-se optar por formas de administração e esquemas posológicos práticos e convenientes. Quanto mais fácil for a forma de administração do medicamento e quanto mais simples para seguir for o esquema de doses, maior será a chance de se obter adesão ao tratamento.

De acordo com sua capacidade de compreender e cooperar, deve ser dada à criança alguma responsabilidade sobre o cuidado de sua própria saúde e sobre a administração da medicação. Essa questão deve ser discutida em termos apropriados com a criança e com seus pais. Também devem ser discutidos os possíveis efeitos colaterais e interações fármacológicas com medicamentos de venda livre ou alimentos. Sempre que não se obtenha o efeito terapêutico desejado com um fármaco, deve-se considerar a possibilidade de não adesão ao tratamento. Há amplas evidências de que, nesses casos, os relatos dos pais e das crianças podem ser totalmente imprecisos. A contagem randômica de comprimidos e as medições das concentrações séricas podem auxiliar a descobrir casos de não adesão. O uso de frascos computadorizados de comprimidos, que registram cada abertura da tampa, mostrou-se muito efetivo para aferição da complacência.

Considerando que muitas doses pediátricas são calculadas — por exemplo, usando o peso corporal — e não simplesmente reproduzidas a partir de uma listagem, é possível haver grandes erros de dosagem a partir de cálculos incorretos. É comum haver erros de 10 vezes, pela colocação da vírgula na casa decimal errada. No caso da digoxina, por exemplo, quando a dose pretendida de 0,1 mL contendo 5 mcg do fármaco é substituída por uma dose de 1,0 mL — ainda um volume pequeno —, o resultado pode ser sobredosagem fatal. Uma boa regra para evitar erros da "casa decimal" é usar um "0" inicial antes da vírgula ao lidar com doses inferiores a "1" e evitar usar zeros após a vírgula (ver Capítulo 65).

USO DE FÁRMACOS DURANTE A LACTAÇÃO

Independente do fato de a maioria dos fármacos ser excretada no leite materno em quantidades muito pequenas para causarem efeitos adversos no neonato, milhares de mulheres que tomam medicações evitam amamentar seus filhos em razão de

percepção equivocada sobre o risco. Infelizmente, os médicos contribuem muito para esse preconceito. É importante lembrar que as fórmulas para aleitamento artificial estão associadas a maiores morbidade e mortalidade em todos os grupos socioeconômicos.

Em sua maioria, os fármacos administrados a mães que estejam amamentando aparecem no leite materno. Felizmente, as concentrações dos fármacos no leite materno costumam ser baixas (Tabela 59-5). Portanto, a quantidade total que o lactente receberia em um dia seria substancialmente menor que aquela considerada uma "dose terapêutica". Se a nutriz tiver que tomar medicações e o fármaco for relativamente seguro, o ideal é que a dose seja tomada 30 a 60 minutos após amamentar e 3 a 4 horas antes da próxima amamentação. Assim, muitos fármacos são eliminados do sangue materno e a concentração no leite será relativamente baixa. Os fármacos sobre os quais não há dados acerca da segurança de uso durante a lactação devem ser evitados ou o aleitamento suspenso enquanto forem administrados.

A maioria dos antibióticos tomados pela mãe é detectada no leite materno. As concentrações de tetraciclina no leite correspondem a cerca de 70% da sérica e representam risco de manchas permanentes nos dentes do lactente. A isoniazida rapidamente atinge equilíbrio entre o sangue e o leite maternos. As concentrações alcançadas no leite são altas o suficiente para causar sinais de deficiência de piridoxina no lactente caso a mãe não receba suplementação.

A maioria dos sedativos e hipnóticos atinge concentrações no leite materno capazes de produzir efeitos farmacológicos nos lactentes. Os barbitúricos administrados em doses hipnóticas à mãe produzem letargia, sedação e redução do reflexo de sucção no lactente. O hidrato de cloral pode produzir sedação se o lactente for alimentado no momento de concentração máxima no leite materno. O diazepam pode produzir efeito sedativo sobre o lactente amamentado no seio, mas o mais importante é a possibilidade de haver acúmulo significativo em razão de sua longa meia-vida.

Opioides como heroína, metadona e morfina chegam ao leite materno em quantidades potencialmente suficientes para prolongar o estado neonatal de dependência a narcóticos, desde que a mãe tenha feito uso crônico durante a gravidez. Se as condições forem bem controladas e houver uma boa relação entre a mãe e seu médico, o lactente pode ser amamentado enquanto a mãe estiver tomando metadona. Entretanto, ela não poderá suspender o fármaco abruptamente; o lactente deverá ter a dose de metadona reduzida de modo progressivo junto com a mãe. A criança deve ser observada buscando-se por sinais de abstinência de narcótico. Embora se acreditasse que a codeína fosse segura, um caso recente de morte neonatal por toxicidade com opioides revelou que a mãe era uma metabolizadora ultrarrápida de substratos do citocromo 2D6, produzindo quantidades substancialmente maiores de morfina. Assim, o polimorfismo no metabolismo materno de fármacos pode afetar a exposição e a segurança do neonato. Um estudo subsequente de caso controle demonstrou que essa situação não é rara. A FDA publicou um aviso a mães lactantes para que tenham extrema cautela ao usar analgésicos que contenham codeína.

Doses mínimas de álcool consumidas pela mãe não parecem causar malefícios ao lactente sendo amamentado. Contudo, quantidades excessivas de álcool podem produzir efeitos nocivos sobre a criança. A concentração de nicotina no leite materno de mães fumantes é baixa e não produz efeito sobre os lactentes. A cafeína é excretada em quantidades muito pequenas no leite materno das mães que bebem café.

O lítio ocorre no leite materno em concentração igual à encontrada no soro da mãe. A depuração dessa substância é quase totalmente dependente de eliminação renal, e as mulheres que estejam sendo tratadas com lítio podem expor seus filhos lactentes a grandes quantidades do fármaco.

Substâncias radioativas como albumina com Iodo^{125} e outras formas de iodo radioativo podem causar supressão tireoidiana em lactentes e aumentar em até 10 vezes o risco de câncer subsequente da tireoide. O aleitamento materno está contraindicado após grandes doses, devendo ser suspenso por dias a semanas após doses menores. De forma semelhante, deve-se evitar aleitamento materno em casos de mães que estejam recebendo quimioterapia contra câncer ou sendo tratadas com citotóxicos ou imunomoduladores para doenças do colágeno, como lúpus eritematoso, ou após transplante de órgão.

POSOLOGIA PEDIÁTRIACA

Em razão das diferenças na farmacocinética observadas em lactentes e crianças, a simples redução proporcional da dose aplicada a adultos talvez não seja adequada para determinar a posologia segura e efetiva para a população pediátrica. A informação mais confiável sobre a posologia pediátrica é aquela fornecida pelo fabricante na embalagem do produto. Entretanto, tal informação não está disponível na maioria dos produtos, mesmo quando há estudos publicados na literatura médica, o que reflete a relutância por parte dos produtores de comercializar seus produtos para uso em crianças. Recentemente, a FDA manifestou a expectativa de que os fabricantes testem seus novos produtos em lactentes e crianças. Ainda assim, a maioria dos fármacos existentes nos formulários que costumam ser usados por médicos, como o *Physicians' Desk Reference*, não está aprovada especificamente para crianças, em parte porque falta aos fabricantes incentivo econômico para avaliar esses fármacos para uso no mercado pediátrico.

Em sua maioria, os fármacos aprovados para uso em crianças apresentam posologia pediátrica recomendada, em geral formulada em miligramas por quilo. Na ausência de recomendações explícitas sobre a dose pediátrica, é possível fazer um cálculo aproximado com base em um dos diversos métodos que consideram idade, peso ou área de superfície corporal. Essas fórmulas não são precisas e não devem ser usadas nas situações em que o fabricante forneça a posologia pediátrica. Quando a dose pediátrica é calculada (seja por um dos métodos descritos adiante ou de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante), jamais deve ser maior que a dose para adultos.

Com a atual epidemia de obesidade infantil, será necessário rever cuidadosamente as doses pediátricas. Estudos realizados em adultos indicam que a posologia com base no peso corporal em quilos pode produzir sobredosagem, uma vez que a maioria dos fármacos é distribuída com base no peso corporal magro e não no peso total (obeso).

Área de superfície, idade e peso

Os cálculos de dose realizados com base em idade ou peso (ver adiante) são conservadores e tendem a subestimar a dose necessária. As doses calculadas com base na área de superfície (Tabela 59-6) têm maior chance de serem adequadas.

Idade (fórmula de Young):

$$\textit{Dose} = \text{Dose para adultos} \times \frac{\text{Idade (anos)}}{\text{Idade} + 12}$$

TABELA 59-5 Fármacos frequentemente utilizados durante a lactação e possíveis efeitos sobre o lactente amamentado

Fármaco	Efeitos sobre o lactente	Comentários
Ácido acetilsalicílico	Mínimos	Doses ocasionais são seguras; doses elevadas podem produzir concentração significativa no leite materno.
Ampicilina	Mínimos	Nenhum efeito colateral significativo; é possível ocorrer diarreia ou sensibilização alérgica.
Cafeína	Mínimos	A ingestão moderada é segura; baixa concentração no leite materno.
Canamicina	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais.
Cloranfenicol	Significativos	Concentrações muito baixas para causar síndrome do bebê cinzento; há possibilidade de supressão da medula óssea; recomenda-se não tomar cloranfenicol na fase de aleitamento.
Clorotiazida	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais.
Clorpromazina	Mínimos	Parece ser insignificante.
Codeína	Variáveis, com base em polimorfismo genético	Segura na maioria dos casos. Toxicidade neonatal descrita quando a mãe é metabolizadora ultrarrápida do citocromo 2D6, produzindo mais morfina a partir da codeína.
Contraceptivos orais	Mínimos	Em doses elevadas, podem suprimir a lactação.
Diazepam	Significativos	Causa sedação em lactentes sendo amamentados; pode haver acúmulo em recém-nascidos.
Dicumarol	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais; talvez haja indicação para acompanhar o tempo de protrombina do lactente.
Digoxina	Mínimos	Quantidades desprezíveis entram no leite materno.
Espironolactona	Mínimos	Quantidades muito pequenas presentes no leite materno.
Etanol	Moderados	O consumo moderado pela mãe provavelmente não produza efeitos no lactente; o consumo em grande quantidade pela mãe pode produzir efeitos do álcool sobre o lactente.
Fenitoína	Moderados	As quantidades presentes no leite materno não são suficientes para causar efeitos colaterais no lactente.
Fenobarbital	Moderados	Doses hipnóticas podem causar sedação do lactente.
Heroína	Significativos	Presente no leite materno, podendo prolongar a dependência neonatal a narcóticos.
Hidrato de cloral	Significativos	Pode causar sonolência caso o lactente seja amamentado no pico da concentração no leite.
Iodo (radioativo)	Significativos	Presente no leite materno em quantidade suficiente para supressão da tireoide do lactente.
Isoniazida (INH)	Mínimos	Concentração no leite materno igual à plasmática. Possibilidade de deficiência de piridoxina no desenvolvimento do lactente.
Lítio	Variáveis	Em alguns casos, mas não em outros, há grandes quantidades no leite materno.
Metadona	Significativos	Ver heroína. Sob supervisão próxima do médico, é possível manter o aleitamento materno. Pode haver sinais de abstinência no lactente caso a mãe suspenda abruptamente o uso de metadona ou a amamentação.
Penicilina	Mínimos	Concentrações muito baixas no leite materno.
Prednisona	Moderados	A administração de doses baixas (5 mg/dia) provavelmente é segura. Doses duas ou mais vezes a quantidade fisiológica (> 15 mg/dia) provavelmente devam ser evitadas.
Propiltiouracila	Variáveis	Raramente suprime a função tireoidiana dos lactentes.
Propranolol	Mínimos	Quantidades muito pequenas presentes no leite materno.
Teofilina	Moderados	Presente no leite materno em quantidade moderada, mas é improvável que produza efeitos adversos.
Tetraciclinas	Moderados	Podem causar manchas permanentes nos dentes do lactente, devendo ser evitadas durante o aleitamento materno.
Tiroxina	Mínimos	Nenhum efeito colateral nas doses terapêuticas.
Tolbutamida	Mínimos	Baixa concentração no leite materno.
Varfarina	Mínimos	Quantidades muito baixas no leite materno.

TABELA 59-6 Determinação da dose de fármacos a partir da área de superfície[1]

Peso		Idade aproximada	Área de superfície (m^2)	Percentual da dose em adultos
(kg)	(lb)			
3	6,6	Recém-nascido	0,2	12
6	13,2	3 meses	0,3	18
10	22	1 ano	0,45	28
20	44	5,5 anos	0,8	48
30	66	9 anos	1	60
40	88	12 anos	1,3	78
50	110	14 anos	1,5	90
60	132	Adulto	1,7	102
70	154	Adulto	1,76	103

[1] Por exemplo, se a dose para adulto for de 1 mg/kg, a dose para um lactente de três meses será de 0,18 mg/kg ou 1,1 mg no total.

Reproduzido, com permissão, de Silver HK, Kempe CH, Bruyn HB: *Handbook of Pediatrics*, 14th ed. Publicado originalmente por Lange Medical Publications. Copyright © 1983 por McGraw-Hill Companies, Inc.

Peso (a fórmula de Clarke é um pouco mais precisa):

$$Dose = \text{Dose para adultos} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{70}$$

ou

$$Dose = \text{Dose para adultos} \times \frac{\text{Peso (libras)}}{150}$$

Independente dessas aproximações, apenas com a condução de ensaios clínicos com crianças será possível determinar as doses seguras e efetivas para cada faixa etária.

REFERÊNCIAS

American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: Pediatric basic life support. Circulation 2005;112(24 Suppl):IV1.

Benitz WE, Tatro DS: *The Pediatric Drug Handbook*, 3rd ed. Year Book, 1995.

Bennett PN: *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Elsevier, 1996.

Berlin CM Jr: Advances in pediatric pharmacology and toxicology. Adv Pediatr 1997;44:545.

Besunder JB, Reed MD, Blumer JL: Principles of drug biodisposition in the neonate: A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. (Two parts.) Clin Pharmacokinet 1988;14:189, 261.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 6th ed. Williams & Wilkins, 2002.

Gavin PJ, Yogev R: The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. Paediatr Drugs 2002;4:581.

Hansten PD, Horn JR: *Drug Interactions, Analysis and Management.* Facts & Comparisons. [Quarterly.]

Hendrick V et al.: Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. Am J Obstet Gynecol 2003;188:812.

Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ: The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. J Toxicol Clin Toxicol 2001;39:381.

Ito S: Drug therapy for breast feeding women. N Engl J Med 2000;343:118.

Ito S, Koren G: Fetal drug therapy. Perinat Clin North Am 1994;21:1.

Kearns GL et al.: Developmental pharmacology—drug disposition, action and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157.

Koren G: *Medication Safety during Pregnancy and Breastfeeding; A Clinician's Guide*, 4th ed. McGraw-Hill, 2006.

Koren G, Klinger G, Ohlsson A: Fetal pharmacotherapy. Drugs 2002;62:757.

Koren G, Pastuszak A: Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counseling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990;41:657.

Koren G, Pastuszak A, Ito E: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128.

Loebstein R, Koren G: Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. Pediatr Rev 1998;19:423.

Madadi P et al.: Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case control study. Clin Pharmacol Ther 2009;85:31.

Neubert D: Reproductive toxicology: The science today. Teratog Carcinog Mutagen 2002;22:159.

Nottarianni LJ: Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 1990;18:20.

Paap CM, Nahata MC: Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet 1990;19:280.

Peled N et al.: Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. N Engl J Med 1992;327:505.

Rousseaux CG, Blakely PM: Fetus. In: Haschek WM, Rousseaux CG (editors). *Handbook of Toxicologic Pathology.* Academic Press, 1991.

Van Lingen RA et al.: The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. Clin Perinatol 2002;29:511.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 60

Aspectos especiais da farmacologia geriátrica

Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

ESTUDO DE CASO

Um homem de 77 anos de idade procura atendimento médico por insistência da esposa. Ele tem hipertensão moderada documentada há 10 anos, porém não gosta de tomar as medicações. O homem diz não ter qualquer queixa real, contudo a esposa comenta que, ultimamente, está ficando muito mais esquecido, e que quase deixou de ler o jornal e assistir televisão. O Miniexame do Estado Mental revela que ele está orientado quanto ao nome e ao local, porém é incapaz de dizer o mês ou o ano em que se encontra. O homem não consegue lembrar os nomes dos três filhos adultos, tampouco consegue repetir três palavras aleatórias (árvore, bandeira, cadeira) depois de dois minutos. Não há catarata visível, porém ele é incapaz de ler um jornal comum sem uma lupa. Por que ele não toma as medicações anti-hipertensivas? Que medidas terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer? Como a degeneração macular poderia ser tratada?

A sociedade tem tradicionalmente classificado como "idoso" qualquer indivíduo com mais de 65 anos; entretanto, a maioria das autoridades considera que o campo da geriatria aplica-se a indivíduos com mais de 75 anos — embora esta também seja uma definição arbitrária. Além disso, a idade cronológica constitui apenas um determinante das alterações relacionadas com a terapia farmacológica e observadas em indivíduos de idade mais avançada. Além das doenças crônicas do adulto, o idoso apresenta uma incidência aumentada de muitas condições, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência vascular; acidente vascular encefálico; comprometimento visual, particularmente cataratas e degeneração macular; aterosclerose, coronariopatia e insuficiência cardíaca; diabetes; artrite, osteoporose e fraturas; câncer; incontinência. Em consequência, existe uma grande necessidade de tratamento farmacológico nesse grupo etário.

Em muitos indivíduos, surgem alterações importantes nas respostas a alguns fármacos com o aumento da idade. Para outros fármacos, as alterações relacionadas com a idade são mínimas, em especial no "idoso sadio". Os padrões de uso de fármacos também sofrem alterações em consequência da incidência crescente de doença com a idade e da tendência a uma prescrição maciça para pacientes de clínicas geriátricas. As mudanças gerais na vida dos indivíduos mais idosos exercem efeitos significativos sobre o modo como os fármacos são utilizados. Entre essas mudanças, destacam-se o aumento da incidência, com o avanço da idade, de várias doenças simultâneas, problemas nutricionais, diminuição dos recursos financeiros e — em alguns pacientes — menor adesão (também chamada cooperação [*compliance*]) às doses por diversas razões. O profissional de saúde deve estar consciente das alterações que podem ocorrer nas respostas farmacológicas de indivíduos mais idosos e saber lidar com essas mudanças.

ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Na população geral, as determinações da capacidade funcional da maioria dos principais sistemas orgânicos exibem um declínio, que começa no adulto jovem e que prossegue durante toda a vida do indivíduo. Como mostra a Figura 60-1, não existe um "platô de meia-idade", porém um declínio linear que começa a partir dos 45 anos de idade. Todavia, esses dados refletem a média e não se aplicam a todas as pessoas depois de uma certa idade; por exemplo, um terço dos indivíduos sadios não exibe qualquer redução da depuração da creatinina relacionada com a idade até os 75 anos. Por conseguinte, os indivíduos idosos não perdem funções específicas em uma taxa acelerada, em comparação com adultos jovens e de meia-idade, porém acumulam mais deficiências com o passar do tempo. Algumas dessas mudanças resultam em alterações da farmacocinética. Para o farmacologista e o médico, a mais importante dessas alterações consiste na redução da função renal. Outras alterações e doenças concomitantes podem alterar as características farmacodinâmicas de determinados fármacos em certos pacientes.

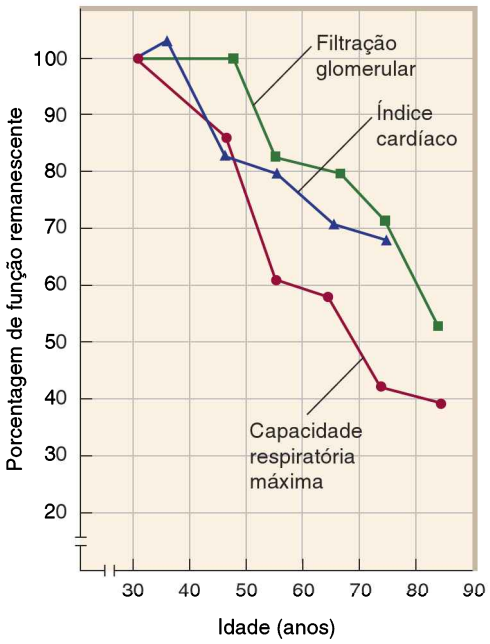


FIGURA 60-1 Efeito da idade sobre algumas funções fisiológicas. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Kohn RR: *Principles of Mammalian Aging*. Prentice-Hall, 1978.)

Alterações farmacocinéticas

A. Absorção

Existem poucas provas de qualquer alteração significativa na absorção de fármacos com o envelhecimento. Entretanto, as condições associadas à idade podem modificar a taxa de absorção de alguns fármacos. Essas condições incluem alterações dos hábitos nutricionais, maior consumo de fármacos vendidos sem prescrição médica (p. ex., antiácidos e laxativos) e alterações no esvaziamento gástrico, que com frequência é mais lento nos indivíduos idosos, particularmente em diabéticos idosos.

B. Distribuição

Em comparação com adultos jovens, os indivíduos idosos apresentam redução da massa corporal magra, diminuição da água corporal e aumento da gordura como porcentagem da massa corporal. Algumas dessas alterações estão indicadas na Tabela 60-1. Em geral, observa-se uma diminuição da albumina sérica, que se liga a muitos fármacos, em especial a ácidos fracos. Pode ocorrer um *aumento* concomitante do orosomucoide (α-glicoproteína ácida) sérico, uma proteína que se liga a muitos fármacos básicos. Por conseguinte, a razão entre fármaco ligado e fármaco livre pode estar significativamente alterada. Conforme explicado no Capítulo 3, essas alterações podem modificar a dose de ataque apropriada de um fármaco. Entretanto, como tanto a depuração quanto os efeitos dos fármacos estão relacionados com sua concentração livre, os efeitos de um esquema de dosagem de manutenção no estado de equilíbrio dinâmico não devem ser alterados apenas por esses fatores. Por exemplo, a dose de ataque da digoxina em um paciente idoso com insuficiência cardíaca deve ser reduzida (ou não utilizada), devido à diminuição do volume aparente de distribuição. Pode ser necessário reduzir a dose de manutenção em virtude da depuração diminuída do fármaco.

TABELA 60-1 Algumas alterações relacionadas com o envelhecimento que afetam a farmacocinética dos fármacos

Variável	Adultos jovens (20 a 30 anos)	Adultos de idade mais avançada (60 a 80 anos)
Água corporal (% do peso corporal)	61	53
Massa corporal magra (% do peso corporal)	19	12
Gordura corporal (% do peso corporal)	26-33 (mulheres) 18-20 (homens)	38-45 36-38
Albumina sérica (g/dL)	4,7	3,8
Peso renal (% do adulto jovem)	(100)	80
Fluxo sanguíneo hepático (% do adulto jovem)	(100)	55-60

C. Metabolismo

A capacidade do fígado de metabolizar fármacos não parece declinar com a idade de modo consistente para todos os fármacos. Estudos realizados em animais e alguns estudos clínicos sugeriram que certos fármacos são metabolizados mais lentamente; alguns desses fármacos estão relacionados na Tabela 60-2. As maiores alterações são observadas nas reações de fase I, isto é, aquelas efetuadas pelos sistemas P450 microssômicos. São observadas alterações muito menores na capacidade do fígado de efetuar reações de conjugação (fase II) (ver Capítulo 4). Algumas dessas alterações podem ser provocadas pela redução do fluxo sanguíneo hepático (Tabela 60-1), uma importante variável na depuração de fármacos que apresentam uma elevada razão de

TABELA 60-2 Efeitos da idade sobre a depuração hepática de alguns fármacos

Diminuição da depuração hepática relacionada com a idade	Nenhuma diferença observada relacionada com a idade
Alprazolam	Etanol
Barbitúricos	Isoniazida
Carbenoxolona	Lidocaína
Clobazam	Lorazepam
Clordiazepóxido	Nitrazepam
Clormetiazol	Oxazepam
Desmetildiazepam	Prazosina
Diazepam	Salicilato
Fenilbutazona	Varfarina
Flurazepam	
Imipramina	
Meperidina	
Nortriptilina	
Propranolol	
Quinidina, quinina	
Teofilina	
Tolbutamida	

extração hepática. Além disso, com a idade, verifica-se um declínio da capacidade do fígado de se recuperar de alguma lesão, como, por exemplo, aquela causada pelo álcool ou pela hepatite viral. Por conseguinte, uma história de doença hepática recente em uma pessoa idosa exige cautela na dosagem de fármacos que são depurados principalmente pelo fígado, mesmo após recuperação aparentemente completa da agressão hepática. Por fim, a desnutrição e as doenças que afetam a função hepática — por exemplo, insuficiência cardíaca — são mais comuns nos indivíduos idosos. A insuficiência cardíaca pode alterar radicalmente a capacidade do fígado de metabolizar os fármacos ao reduzir o fluxo sanguíneo hepático. De modo semelhante, as deficiências nutricionais graves, que ocorrem com mais frequência na idade avançada, podem comprometer a função hepática.

D. Eliminação

Como o rim é o principal órgão de depuração dos fármacos do corpo, o declínio da capacidade funcional dos rins relacionado com a idade é muito importante. Ocorre redução da depuração da creatinina em cerca de dois terços da população. É importante assinalar que esse declínio não reflete uma elevação equivalente da creatinina sérica, visto que a produção de creatinina também diminui à medida que a massa muscular diminui com a idade. Por conseguinte, o nível sérico de creatinina por si só não constitui uma medida adequada da função renal. O resultado prático dessa alteração consiste em um acentuado prolongamento da meia-vida de muitos fármacos e na possibilidade de acúmulo em níveis tóxicos, se não for feita uma redução no tamanho ou na frequência das doses. As recomendações posológicas para indivíduos idosos costumam apresentar um ajuste para a depuração renal reduzida. Caso se conheça apenas a dosagem para adultos jovens de um fármaco que sofre depuração renal, pode-se efetuar uma correção aproximada utilizando a fórmula de **Cockcroft-Gault**, que pode ser aplicada a pacientes de 40 a 80 anos:

$$\text{Depuração de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times (\text{Peso em kg})}{72 \times \text{Creatinina sérica em mg/dL}}$$

Para as mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85 (devido à redução da massa muscular). É preciso ressaltar que essa estimativa constitui, na melhor das hipóteses, uma estimativa em relação à *população,* podendo não se aplicar a determinados pacientes. Se o paciente tiver uma função renal normal (até um terço dos pacientes idosos), a dose corrigida com base nessa estimativa será excessivamente baixa — todavia, a administração de uma dose baixa é inicialmente desejável se houver incerteza quanto à função renal do paciente. Se houver necessidade de uma medida precisa, deve-se proceder à determinação da depuração-padrão de creatinina de 12 ou de 24 horas. Conforme assinalado anteriormente, as mudanças nutricionais alteram os parâmetros farmacocinéticos. O paciente gravemente desidratado (o que não é incomum em pacientes com acidente vascular encefálico ou com outro comprometimento motor) pode apresentar uma acentuada redução adicional na depuração renal de fármacos, que é totalmente reversível com a reidratação.

Os pulmões são importantes para a excreção de fármacos voláteis. Em consequência da redução da capacidade respiratória (Figura 60-1) e da incidência aumentada de doença pulmonar ativa no indivíduo idoso, o uso de anestesia por via inalatória é menos comum, sendo mais frequente o uso de agentes parenterais nesse grupo etário. (Ver Capítulo 25.)

Alterações farmacodinâmicas

Durante muito tempo, acreditou-se que os pacientes geriátricos fossem muito mais "sensíveis" à ação de diversos fármacos, implicando uma alteração na interação farmacodinâmica dos fármacos com seus receptores. Hoje, sabe-se que muitas — e talvez a maioria — dessas mudanças aparentes resultam da alteração da farmacocinética ou de uma diminuição das respostas homeostáticas. Os estudos clínicos efetuados sustentaram a ideia de que o indivíduo idoso é mais sensível a *alguns* sedativo-hipnóticos e analgésicos. Além disso, existem alguns dados de estudos em animais que sugerem a ocorrência de verdadeiras alterações, com a idade, nas características ou no número de alguns receptores. Os estudos mais extensos sugerem uma redução da responsividade a agonistas dos receptores β-adrenérgicos. Outros exemplos são discutidos adiante.

Certos mecanismos de controle homeostático parecem estar atenuados no indivíduo idoso. Como as respostas homeostáticas constituem, com frequência, componentes importantes da resposta global a determinado fármaco, essas alterações fisiológicas podem modificar o padrão ou a intensidade da resposta aos fármacos. No sistema cardiovascular, o aumento do débito cardíaco necessário devido a um exercício físico leve ou moderado é adequadamente suprido até pelo menos 75 anos (nos indivíduos sem doença cardíaca evidente); todavia, o aumento resulta principalmente do acréscimo do volume sistólico no idoso, e não de taquicardia, como ocorre nos adultos jovens. A pressão arterial média eleva-se com a idade (na maioria dos países ocidentais), porém a incidência de hipotensão ortostática sintomática também aumenta de modo acentuado. Assim, é particularmente importante avaliar a possibilidade de hipotensão ortostática em cada consulta. De modo semelhante, o nível médio de glicemia pós-prandial em duas horas aumenta em cerca de 1 mg/dL a cada ano acima dos 50 anos. A regulação da temperatura também está comprometida, e a hipotermia é pouco tolerada pelo indivíduo idoso.

Alterações no comportamento e no estilo de vida

O processo de envelhecimento é acompanhado por importantes mudanças nas condições de vida diária, o que exerce um impacto sobre a saúde. Algumas delas (como, por exemplo, esquecer de tomar os comprimidos) resultam de alterações cognitivas associadas a alguma patologia vascular ou outra patologia. Outras mudanças decorrem de problemas econômicos relacionados com uma acentuada redução da renda e, possivelmente, a um aumento dos gastos em consequência de doença. Uma das alterações mais importantes é a perda do cônjuge.

■ PRINCIPAIS GRUPOS DE FÁRMACOS

FÁRMACOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Sedativos-hipnóticos

As meias-vidas de muitos benzodiazepínicos e barbitúricos aumentam de 50 a 150% entre 30 e 70 anos. Grande parte dessa alteração surge durante a década dos 60 aos 70 anos. No caso

de alguns benzodiazepínicos, tanto a molécula original quanto seus metabólitos (produzidos no fígado) são farmacologicamente ativos (ver Capítulo 22). O declínio da função renal relacionado com a idade e a presença de doença hepática contribuem para a redução da eliminação desses compostos. Além disso, foi relatado um aumento do volume de distribuição para alguns desses fármacos. O lorazepam e o oxazepam podem ser menos afetados por essas alterações do que os outros benzodiazepínicos. Além desses fatores farmacocinéticos, acredita-se, de modo geral, que o indivíduo idoso também mostre uma sensibilidade mais variável aos agentes sedativos-hipnóticos em uma base farmacodinâmica. Entre os efeitos tóxicos desses fármacos, ataxia e outros sinais de comprometimento motor devem ser particularmente observados, a fim de evitar acidentes.

Analgésicos

Os analgésicos opioides exibem alterações variáveis com a idade em sua farmacocinética. Todavia, os indivíduos idosos são, com frequência, acentuadamente mais sensíveis aos efeitos respiratórios desses fármacos, devido a alterações da função respiratória relacionadas com a idade. Por conseguinte, esse grupo de fármacos deve ser utilizado com cautela até que se tenha avaliado a sensibilidade particular do paciente, estabelecendo-se, então, a dose apropriada para obter o efeito integral do fármaco. Infelizmente, os estudos realizados mostram que os opioides são consistentemente *utilizados* de modo insuficiente nos pacientes que necessitam de analgésicos fortes para afecções dolorosas crônicas, como o câncer. Não existe qualquer justificativa para a utilização insuficiente desses fármacos, particularmente nos cuidados de indivíduos idosos, e dispõe-se de planos satisfatórios de controle da dor (ver Morrison, 2006; Rabow, 2011).

Fármacos antipsicóticos e antidepressivos

Os fármacos antipsicóticos tradicionais (fenotiazinas e haloperidol) têm sido intensamente utilizados (e, provavelmente, de modo incorreto) no tratamento de uma variedade de doenças psiquiátricas no idoso. Não há dúvida de que esses fármacos sejam úteis no tratamento da esquizofrenia na idade avançada, sendo também eficazes no tratamento de alguns sintomas associados ao delírio, à demência, à agitação e à agressividade, bem como a uma síndrome paranoide que ocorre em alguns pacientes geriátricos (ver Capítulo 29). Todavia, não são totalmente satisfatórios nessas condições geriátricas, e a dose não deve ser aumentada com base na suposição de que seja possível obter um controle completo. Não há provas de que esses fármacos tenham qualquer efeito benéfico na doença de Alzheimer, e, teoricamente, pode-se esperar que os efeitos antimuscarínicos das fenotiazinas agravem o comprometimento da memória e a disfunção intelectual (ver adiante).

Grande parte da melhora aparente observada em pacientes agitados e agressivos pode refletir simplesmente os efeitos sedativos dos fármacos. Quando se deseja utilizar um sedativo antipsicótico, é apropriado administrar uma fenotiazina, como a tioridazina. Se houver necessidade de evitar sedação, o haloperidol ou um antipsicótico atípico são mais apropriados. Entretanto, o haloperidol apresenta maior toxicidade extrapiramidal, de modo que seu uso deve ser evitado em pacientes com doença extrapiramidal preexistente. As fenotiazinas, particularmente os fármacos mais antigos, como a clorpromazina, costumam induzir hipotensão ortostática, em virtude de seus efeitos de bloqueio dos receptores α-adrenérgicos. Esses efeitos são ainda mais prováveis no indivíduo idoso. A dose inicial desses fármacos em geral deve corresponder a uma fração daquela utilizada em adultos jovens.

Com frequência, utiliza-se o lítio no tratamento da mania do indivíduo idoso. Como esse fármaco é depurado pelos rins, é preciso efetuar um ajuste apropriado das doses, devendo-se monitorar os níveis sanguíneos. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos diminui a depuração do lítio e deve ser acompanhado de uma redução adicional da dose e determinação mais frequente dos níveis sanguíneos de lítio.

Acredita-se que a depressão psiquiátrica seja subdiagnosticada e tratada de modo insuficiente no idoso. A incidência de suicídio no grupo etário acima de 65 anos (duas vezes maior que a média nacional) sustenta esse ponto de vista. Infelizmente, a apatia, a prostração afetiva e o isolamento social da depressão maior podem ser confundidos com a demência senil. As evidências clínicas sugerem que os indivíduos idosos sejam tão responsivos aos antidepressivos (de todos os tipos) quanto os pacientes mais jovens, porém têm mais tendência a sofrer efeitos tóxicos. Esse fator, juntamente com a diminuição da depuração de alguns desses fármacos, ressalta a importância de uma dosagem cuidadosa e de uma atenção estrita ao aparecimento de efeitos tóxicos. Se houver necessidade de utilizar um antidepressivo tricíclico, deve-se escolher um fármaco com efeitos antimuscarínicos reduzidos, como, por exemplo, nortriptilina ou desipramina (ver Tabela 30-2). Para minimizar os efeitos autônomos, pode-se escolher um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS).

Fármacos usados na doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer caracteriza-se pelo comprometimento progressivo da memória e das funções cognitivas, podendo levar a um estado completamente vegetativo, com consequente ruptura socioeconômica maciça e morte precoce. A prevalência aumenta com a idade e pode alcançar 20% em indivíduos com mais de 85 anos. Foram identificadas as formas familiar e esporádica. O início precoce da doença de Alzheimer está associado a vários defeitos gênicos, incluindo trissomia do 21 (cromossomo 21), uma mutação do gene da presenilina-1 no cromossomo 14 e um alelo anormal, ε4, para a proteína associada a lipídeos, ApoE, no cromossomo 19. Diferentemente da forma normal, a ApoE ε2, a forma ε4 facilita a formação de depósitos β amiloides.

As alterações patológicas observadas consistem em aumento dos depósitos de peptídeo β amiloide no córtex cerebral, que forma finalmente placas extracelulares e provoca lesões vasculares cerebrais, e em emaranhados fibrilares intraneuronais compostos de proteína tau (Figura 60-2). Ocorre perda progressiva dos neurônios, particularmente dos neurônios colinérgicos, bem como adelgaçamento do córtex. A perda dos neurônios colinérgicos resulta em acentuada diminuição da colina acetiltransferase e de outros marcadores da atividade colinérgica. Com frequência, os pacientes com doença de Alzheimer mostram-se extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos de fármacos com efeitos antimuscarínicos sobre o sistema nervoso central. Há também algumas evidências implicando uma excitação excessiva pelo glutamato como fator que contribui para a morte neuronal. Além disso, anormalidades da função mitocondrial também podem contribuir para a morte neuronal.

Muitos métodos de tratamento da doença de Alzheimer têm sido explorados (Tabela 60-3). A maior parte das atenções tem sido concentrada nos fármacos colinomiméticos, devido à evidência de perda dos neurônios colinérgicos. Foi sugerido que a inibição da monoamin-oxidase (MAO) tipo B com selegilina

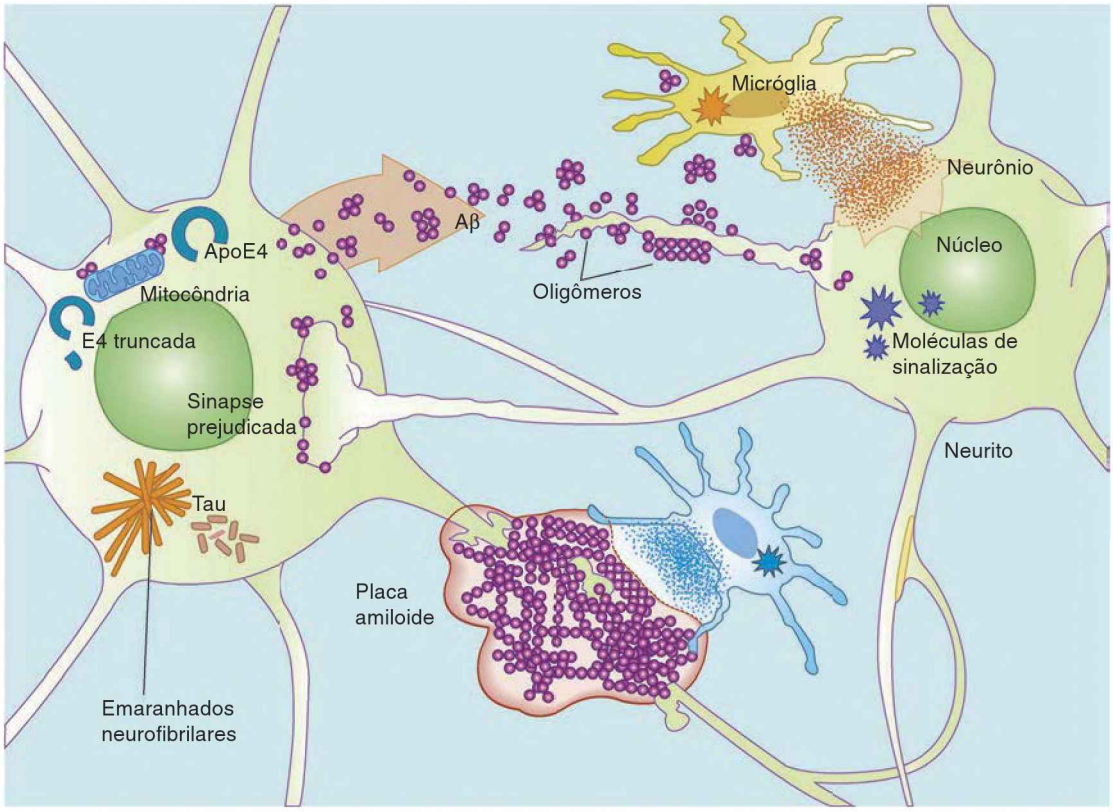


FIGURA 60-2 Alguns processos envolvidos na doença de Alzheimer. A partir da esquerda: disfunção mitocondrial, possivelmente envolvendo a utilização da glicose; síntese da proteína tau e agregação em emaranhados filamentosos; síntese de amiloide β (Aβ) e sua secreção no espaço extracelular, onde pode interferir na sinalização sináptica, acumulando-se em placas. (Reproduzida, com autorização, de Robertson ED and Mucke L: 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 2006;314:781.)

exerça alguns efeitos benéficos. Dispõe-se de um fármaco que inibe os receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato (ver adiante), e as "ampacinas", substâncias que facilitam a atividade sináptica nos receptores AMPA de glutamato, estão em fase de intenso estudo. Algumas evidências sugerem que as estatinas que reduzem os lipídeos exerçam um efeito benéfico. Em um estudo preliminar, foi relatado que a rosiglitazona, um agente PPAR-γ (receptor γ ativado por proliferador peroxissômico, de *peroxisome proliferator-activated receptor*-γ), apresenta efeitos benéficos. Infelizmente, esse fármaco está associado a um risco cardiovascular aumentado, e seu uso tem sido restrito (ver Capítulo 41). Os denominados vasodilatadores cerebrais não são efetivos.

A **tacrina** (tetra-hidroaminoacridina, THA), um inibidor da colinesterase de ação longa e modulador muscarínico, foi o primeiro fármaco a apresentar um efeito benéfico na doença de Alzheimer. Em virtude de sua hepatotoxicidade, a tacrina foi quase totalmente substituída, na clínica, por inibidores da colinesterase mais recentes: a **donepezila**, a **rivastigmina** e a **galantamina**. Esses fármacos, que são ativos por via oral, apresentam penetração adequada no sistema nervoso central e são muito menos tóxicos do que a tacrina. Embora as provas de efeitos benéficos obtidos com inibidores da colinesterase (e memantina; ver adiante) sejam estatisticamente significativas, o benefício clínico desses fármacos é modesto e temporário.

Os inibidores da colinesterase produzem efeitos colaterais significativos, como náuseas, vômitos e outros efeitos colinomiméticos periféricos. Esses fármacos devem ser utilizados

TABELA 60-3 Algumas estratégias potenciais para a prevenção ou o tratamento da doença de Alzheimer

Terapia	Comentário
Inibidores da colinesterase	Aumento da atividade colinérgica; quatro fármacos aprovados
Antagonistas do *N*-metil-D-aspartato glutamato	Inibição da excitotoxicidade do glutamato; um fármaco aprovado
Modificadores da utilização da glicose	Agonistas do PPAR-γ
Fármacos antilipídeos	Estatinas (uso não indicado na bula)
AINEs	Resultados decepcionantes com inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-2, porém o interesse continua
Vacinas antiamiloides	Em fase de estudo clínico
Anticorpos antiamiloides	Bapineuzumabe em estudos clínicos
Inibidores da síntese de β amiloide	Estudos de moduladores da γ-secretase em andamento
Antioxidantes	Resultados decepcionantes
Fator de crescimento dos nervos	Um estudo clínico de porte muito pequeno

PPAR-γ, receptor γ ativado por proliferador peroxissômico.

com cautela em pacientes em uso de outros fármacos que inibem as enzimas do citocromo P450 (p. ex., cetoconazol, quinidina; ver Capítulo 4). As preparações disponíveis estão relacionadas no Capítulo 7.

Foi postulado que a ativação excitotóxica da transmissão do glutamato por intermédio dos receptores NMDA contribui para a fisiopatologia da doença de Alzheimer. A **memantina** liga-se aos canais dos receptores NMDA de modo dependente do uso e produz um bloqueio não competitivo. Esse fármaco parece ser mais bem tolerado e menos tóxico do que os inibidores da colinesterase. A memantina está disponível em comprimidos de 5 e 10 mg.

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Fármacos anti-hipertensivos

A pressão arterial, particularmente a pressão sistólica, aumenta com a idade nos países ocidentais e na maioria das culturas nas quais a ingestão de sal é elevada. Nas mulheres, o aumento observado é mais pronunciado depois dos 50 anos. Embora tratada de modo conservador no passado, a maioria dos médicos hoje acredita que a hipertensão deva ser tratada vigorosamente no indivíduo idoso.

Os princípios básicos do tratamento não diferem no grupo etário geriátrico daqueles descritos no Capítulo 11; todavia, devem-se tomar as precauções habituais em relação à farmacocinética alterada e aos mecanismos compensatórios atenuados. Em virtude de sua segurança, convém estimular o tratamento não farmacológico (redução do peso corporal nos indivíduos obesos e restrição de sal). Os tiazídicos constituem uma primeira etapa razoável no tratamento farmacológico. A hipopotassemia, a hiperglicemia e a hiperuricemia causadas por esses agentes são mais relevantes nos idosos, devido à maior incidência de arritmias, diabetes melito tipo 2 e gota nesses pacientes. Por conseguinte, é importante utilizar doses baixas de agentes anti-hipertensivos — em vez de doses máximas de diuréticos. Os bloqueadores dos canais de cálcio mostram-se efetivos e seguros quando titulados para a resposta apropriada, sendo particularmente úteis para pacientes que também apresentem angina aterosclerótica (ver Capítulo 12). Os β-bloqueadores são potencialmente perigosos para pacientes com doença obstrutiva das vias respiratórias e são considerados menos úteis do que os bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes de idade mais avançada, a não ser que tenham insuficiência cardíaca. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina também são considerados menos úteis no idoso, a menos que se verifique a presença de insuficiência cardíaca ou diabetes melito. Raramente há necessidade de fármacos mais potentes, como o minoxidil. Todo paciente em uso de fármacos anti-hipertensivos deve ser submetido a uma avaliação regular à procura de hipotensão ortostática, devido ao risco de isquemia cerebral e quedas.

Fármacos inotrópicos positivos

A insuficiência cardíaca é uma doença comum e particularmente letal no indivíduo idoso. O temor dessa afecção pode constituir uma das razões pelas quais os médicos utilizam glicosídeos cardíacos em excesso nesse grupo etário. Os efeitos tóxicos da digoxina são particularmente perigosos na população geriátrica, visto que o indivíduo idoso é mais suscetível a arritmias. A depuração da digoxina em geral está diminuída no grupo etário mais avançado, e, enquanto o volume de distribuição com frequência também está reduzido, a meia-vida desse fármaco pode aumentar em 50% ou mais. Como o fármaco é depurado, em sua maior parte, pelos rins, é preciso considerar o estado da função renal quando se planeja um esquema de dosagem. Não há evidências de que ocorra qualquer aumento da sensibilidade farmacodinâmica aos efeitos terapêuticos dos glicosídeos cardíacos; de fato, estudos realizados em animais sugerem uma possível diminuição da sensibilidade terapêutica. Por outro lado, provavelmente ocorre um aumento da sensibilidade às ações tóxicas arritmogênicas. A hipopotassemia, a hipomagnesemia, a hipoxemia (em decorrência de doença pulmonar) e a aterosclerose coronariana contribuem para a elevada incidência de arritmias induzidas por digitálicos em pacientes geriátricos. Os efeitos tóxicos menos comuns dos digitálicos, como delírio, alterações visuais e anormalidades endócrinas (ver Capítulo 13), também ocorrem com mais frequência nos indivíduos idosos do que nos pacientes mais jovens.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

O tratamento das arritmias no paciente idoso representa um desafio particular, devido à falta de uma boa reserva hemodinâmica, à frequência de distúrbios eletrolíticos e à elevada prevalência de coronariopatia grave. As depurações da quinidina e da procainamida diminuem, e suas meias-vidas aumentam com a idade do paciente. A disopiramida provavelmente deve ser evitada na população geriátrica, visto que seus principais efeitos tóxicos — ação antimuscarínica, resultando em problemas de micção nos homens, e efeitos cardíacos inotrópicos negativos, com consequente desenvolvimento de insuficiência cardíaca — são particularmente indesejáveis nesses pacientes. A depuração da lidocaína parece ser pouco alterada; todavia, a meia-vida do fármaco está aumentada no indivíduo idoso. Embora essa observação implique um aumento do volume de distribuição, foi recomendada uma redução da dose de ataque desse fármaco para pacientes geriátricos, em virtude de sua maior sensibilidade aos efeitos tóxicos do fármaco.

Evidências recentes indicam que muitos pacientes com fibrilação atrial — uma arritmia muito comum no indivíduo idoso — respondem igualmente ao simples controle da frequência ventricular e à conversão para um ritmo sinusal normal. É necessário tomar medidas (como o uso de anticoagulantes) para reduzir o risco de tromboembolia na fibrilação atrial crônica.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Diversas alterações relacionadas com a idade contribuem para a elevada incidência de infecções em pacientes geriátricos. Parece haver uma redução das defesas do hospedeiro no indivíduo idoso, manifestada por um aumento tanto das infecções graves quanto do câncer. Isso pode refletir uma alteração da função dos linfócitos T. Nos pulmões, a redução da depuração mucociliar dependente da idade e do tabagismo aumenta significativamente a suscetibilidade à infecção. No sistema urinário, a incidência de infecção grave é acentuadamente aumentada pela retenção urinária e pelo uso de cateterização nos homens.

Desde 1940, os agentes antimicrobianos têm contribuído mais do que qualquer outro grupo de fármacos para o prolongamento da vida, devido a sua capacidade de compensar, em certo grau, essa deterioração das defesas naturais. Os princípios básicos do tratamento do paciente idoso com esses fármacos não diferem daqueles aplicados a pacientes mais jovens e foram

descritos no Capítulo 51. As principais alterações farmacocinéticas relacionam-se com a diminuição da função renal; como os antibióticos β lactâmicos, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas são excretados, em sua maioria, por essa via, pode-se esperar a ocorrência de alterações importantes na meia-vida desses fármacos. Esse aspecto é particularmente importante no caso dos aminoglicosídeos, visto que provocam, nos rins e em outros órgãos, toxicidade que depende da concentração e do tempo. Ocorre um aumento de mais de duas vezes nas meias-vidas da gentamicina, da canamicina e da netilmicina. O aumento pode não ser tão pronunciado no caso da tobramicina.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

A osteoartrite é uma doença muito comum nos idosos. A artrite reumatoide é um problema menos exclusivo desses indivíduos, embora em geral seja utilizado o mesmo tratamento farmacológico. Os princípios básicos e as propriedades dos fármacos anti-inflamatórios descritos no Capítulo 36 aplicam-se totalmente aqui.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser utilizados com cuidado especial em pacientes geriátricos, visto que provocam efeitos tóxicos aos quais o paciente idoso é muito suscetível. No caso do ácido acetilsalicílico, os efeitos mais importantes consistem em irritação e sangramento gastrintestinais. No caso dos AINEs mais recentes, o problema mais importante consiste em lesão renal, que pode ser irreversível. Como sua depuração é efetuada principalmente pelos rins, esses fármacos acumulam-se de modo mais rápido no paciente geriátrico e, sobretudo, no paciente cuja função renal já esteja comprometida além da faixa média para sua idade. Um círculo vicioso é facilmente estabelecido, em que o acúmulo de AINEs provoca mais lesão renal, que, por sua vez, causa maior acúmulo. Não há evidências de que os AINEs ciclo-oxigenase (COX)-2 seletivos sejam mais seguros em relação à função renal. Os pacientes idosos aos quais são administradas altas doses de qualquer AINE devem ser cuidadosamente monitorados quanto a alterações da função renal.

Os corticosteroides são bastante úteis em pacientes idosos que não podem tolerar doses integrais de AINEs. Todavia, provocam consistentemente um aumento da osteoporose relacionado com a dose e a duração do tratamento, um efeito tóxico particularmente perigoso no indivíduo idoso. Não se sabe ao certo se esse efeito induzido pelo fármaco pode ser reduzido por um aumento no suprimento de cálcio e vitamina D, contudo parece prudente considerar o uso desses fármacos (e de bifosfonatos se já houver osteoporose) e estimular a prática de exercícios frequentes em qualquer paciente em uso de corticosteroides.

FÁRMACOS OFTÁLMICOS

Fármacos usados no glaucoma

O glaucoma é mais comum no idoso, porém seu tratamento não difere daquele do glaucoma de início mais precoce. O tratamento do glaucoma é discutido no Capítulo 10.

Degeneração macular

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) constitui a causa mais comum de cegueira no idoso nos países desenvolvidos. São reconhecidas duas formas de DMRI avançada: a forma "úmida" neovascular, que está associada à intrusão de novos vasos sanguíneos no espaço subretiniano, e uma forma "seca" mais comum, que não está associada a uma vascularização anormal. Embora se desconheça a causa da DMRI, o tabagismo constitui um fator de risco documentado, e acredita-se, há muito tempo, que o estresse oxidativo desempenhe um papel em sua etiologia. Com base nessa premissa, têm sido usados antioxidantes para prevenir ou retardar o início da DMRI. Dispõe-se de formulações orais comerciais de vitaminas C e E, β-caroteno, óxido de zinco e óxido cúprico. As evidências da eficácia desses antioxidantes são modestas ou inexistentes. Os fármacos orais nos estudos clínicos conduzidos incluem os carotenoides luteína e zeaxantina e os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-3.

Na DMRI avançada, o tratamento tem sido moderadamente bem-sucedido, porém apenas para a forma neovascular. Hoje, a DMRI neovascular é tratado com fototerapia com *laser* ou com anticorpos dirigidos contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*). Dispõe-se de dois anticorpos: o bevacizumabe (uso sem indicação na bula) e o ranibizumabe, bem como o oligopeptídeo pegaptanibe. Os últimos dois fármacos estão aprovados para o tratamento da DMRI neovascular. Esses fármacos são injetados no humor vítreo para efeito local. O ranibizumabe é de custo extremamente elevado. Proteínas de fusão e agentes de RNA que se ligam ao VEGF estão em fase de estudo.

■ REAÇÕES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS NO IDOSO

A relação entre o número de fármacos administrados e a incidência de reações medicamentosas adversas já está bem documentada. Em instituições de assistência a longo prazo, em que uma alta porcentagem da população consiste em idosos, o número médio de prescrições por paciente varia de 6 a 8. Estudos realizados mostraram que a porcentagem de pacientes com reações adversas aumenta de cerca de 10%, quando o paciente está tomando apenas um fármaco, para quase 100%, quando são utilizados 10 fármacos. Por conseguinte, pode-se esperar que cerca da metade dos pacientes em instituições de assistência a longo prazo irá apresentar reações adversas reconhecidas ou não reconhecidas em algum momento. Os pacientes que vivem em casa podem consultar vários médicos diferentes para condições distintas, acumulando múltiplas prescrições de fármacos com ações superpostas. Nesses pacientes, é conveniente efetuar um exame do "saco de compras". Esse exame consiste em pedir ao paciente que leve ao consultório um saco contendo *todas* as medicações, suplementos, vitaminas, entre outros, que esteja tomando atualmente. Algumas prescrições estarão duplicadas, outras serão desnecessárias. O número total de medicações com frequência pode ser reduzido em 30 a 50%.

A incidência global de reações medicamentosas em pacientes geriátricos é estimada em pelo menos duas vezes aquela observada na população mais jovem. Os motivos dessa elevada incidência incluem, sem dúvida, erros de prescrição por parte do médico e erros na utilização dos fármacos pelo paciente. Algumas vezes, ocorrem erros profissionais pelo fato de o médico não perceber a importância das alterações da farmacocinética e das doenças relacionadas com a idade. Alguns erros cometidos

devem-se ao fato de o médico desconhecer os fármacos incompatíveis prescritos por outros profissionais para o mesmo paciente. Por exemplo, a cimetidina, um fármaco bloqueador H_2 intensamente prescrito (ou recomendado em sua forma de venda livre) a indivíduos idosos, produz uma incidência muito maior de efeitos adversos (p. ex., confusão, fala arrastada) na população geriátrica do que em pacientes mais jovens. Além disso, a cimetidina inibe o metabolismo hepático de muitos fármacos, incluindo fenitoína, varfarina, β-bloqueadores e outros fármacos. O paciente que esteve tomando um desses últimos fármacos sem qualquer efeito adverso pode desenvolver níveis sanguíneos acentuadamente elevados e toxicidade grave se a cimetidina for adicionada ao esquema sem qualquer ajuste na dosagem dos outros fármacos. Outros exemplos de fármacos que inibem as enzimas microssomais hepáticas e que resultam em reações adversas são fornecidos nos Capítulos 4 e 66.

Os erros cometidos pelos pacientes podem resultar da não adesão ao tratamento por razões descritas adiante. Além disso, com frequência resultam do uso de fármacos de venda livre, que são tomados sem o conhecimento do médico. Conforme assinalado nos Capítulos 63 e 64, muitos fármacos de venda livre e fitoterápicos contêm "ingredientes ocultos" com efeitos farmacológicos potentes. Por exemplo, muitos anti-histamínicos exercem efeitos sedativos significativos e são inerentemente mais perigosos em pacientes com comprometimento da função cognitiva. De modo semelhante, sua ação antimuscarínica pode precipitar retenção urinária em homens idosos ou glaucoma em pacientes com ângulo estreito da câmara anterior. Se o paciente também estiver utilizando um inibidor do metabolismo, como a cimetidina, a probabilidade de uma reação adversa aumenta acentuadamente. O paciente em uso de fitoterápico contendo gingko tem mais tendência a apresentar sangramento se estiver tomando ácido acetilsalicílico em baixas doses.

■ ASPECTOS PRÁTICOS DA FARMACOLOGIA GERIÁTRICA

A qualidade de vida dos pacientes idosos pode ser consideravelmente melhorada, e sua vida prolongada pelo uso inteligente dos fármacos. Entretanto, existem vários obstáculos práticos à adesão do paciente ao tratamento que devem ser identificados pelo médico.

O preço dos fármacos pode representar um importante desestímulo para pacientes que recebem aposentadorias insuficientes e que não estão cobertos ou que estão inadequadamente cobertos pelo seguro-saúde. O médico que prescreve precisa conhecer o custo da prescrição e indicar tratamentos alternativos mais acessíveis. Por exemplo, o custo mensal do tratamento da artrite com AINEs mais recentes pode ultrapassar US$100, enquanto o do ácido acetilsalicílico genérico é de cerca de US$5, e o do ibuprofeno e naproxeno, dois AINEs mais antigos, é de cerca de US$20.

A não adesão do paciente ao tratamento pode resultar de esquecimento ou de confusão, particularmente quando existem várias prescrições e diferentes intervalos entre as doses. Uma pesquisa realizada em 1986 mostrou que a população acima de 65 anos foi responsável por 32% dos fármacos prescritos nos Estados Unidos, apesar de representar apenas 11 a 12% da população naquela época. Como as prescrições costumam ser feitas por diversos médicos diferentes, em geral não há qualquer empenho em planejar esquemas "integrados" utilizando fármacos com intervalos semelhantes entre as doses para as doenças que estão sendo tratadas. O paciente pode esquecer as instruções sobre a necessidade de completar o período estabelecido do tratamento quando um curso de fármacos anti-infecciosos está sendo administrado. O desaparecimento dos sintomas com frequência é considerado a melhor razão para suspender o fármaco, sobretudo se a prescrição for de alto custo.

A não adesão ao tratamento também pode ser deliberada. A decisão de não tomar um fármaco pode basear-se em experiências anteriores. Pode haver excelentes motivos para essa não adesão "inteligente", de modo que o médico deve procurar investigá-los. Esses esforços também podem melhorar a aceitação de esquemas de fármacos alternativos, visto que a participação do paciente nas decisões terapêuticas aumenta sua motivação.

Alguns erros na administração de fármacos são causados por incapacidades físicas. A artrite, o tremor e os problemas visuais podem contribuir para esses erros. As medicações líquidas que precisam ser medidas com "a colher cheia" são particularmente inapropriadas para pacientes com qualquer tipo de tremor ou incapacidade motora. O uso de seringa para dosagem pode ser útil nesses casos. Devido à produção diminuída de saliva, os pacientes idosos costumam ter dificuldade em deglutir comprimidos grandes. Os frascos "à prova de crianças" frequentemente são "à prova de idosos" caso o paciente tenha artrite. Ocorrem cataratas e degeneração macular em um grande número de pacientes com mais de 70 anos de idade. Por conseguinte, as letras dos rótulos devem ser grandes o suficiente para que o paciente com visão reduzida possa ler, ou devem ser coloridas, caso o paciente possa enxergar, mas não consiga ler.

O tratamento farmacológico tem um potencial considerável na produção de efeitos tanto úteis quanto prejudiciais ao paciente geriátrico. O equilíbrio pode ser direcionado para o caminho correto se forem seguidos alguns princípios:

1. Obter uma cuidadosa história medicamentosa. A doença a ser tratada pode ser induzida por fármacos, ou os fármacos em uso podem resultar em interações com os fármacos a serem prescritos.
2. Prescrever apenas para uma indicação específica e racional. Não prescrever omeprazol para "dispepsia". Diretrizes especializadas são publicadas regularmente por organizações nacionais e *websites*, como www.uptodate.com.
3. Definir o objetivo do tratamento farmacológico. A seguir, iniciar com pequenas doses e titular para a resposta desejada. Aguardar pelo menos três meias-vidas (ajustadas para a idade) antes de aumentar a dose. Se não ocorrer a resposta esperada com a dose normal para adultos, verificar os níveis sanguíneos. Se não for observada a resposta esperada na presença de níveis sanguíneos apropriados, mudar para outro fármaco.
4. Manter um elevado índice de suspeita quanto a reações e interações medicamentosas. É preciso saber quais os outros fármacos que o paciente está tomando, incluindo aqueles de venda livre e fitoterápicos.
5. Simplificar o esquema o máximo possível. Quando são prescritos múltiplos fármacos, procurar utilizar aqueles que podem ser tomados no mesmo horário. Sempre que possível, reduzir o número de fármacos prescritos.

REFERÊNCIAS

American College of Cardiology Foundation Task Force: ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. J Am Coll Cardiol 2011;57:2037. http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc. 2011.01.008v1

Ancolli-Israel S, Ayalon L: Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:95.

Aronow WS: Drug treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly persons. J Gerontol A Biol Med Sci 2005;60:1597.

Birnbaum LS: Pharmacokinetic basis of age-related changes in sensitivity to toxicants. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1991;31:101.

Calcado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 2009;361:2353.

Chatap G, Giraud K, Vincent JP: Atrial fibrillation in the elderly: Facts and management. Drugs Aging 2002;19:819.

Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31.

Dergal JM et al.: Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. Drugs Aging 2002;19:879.

Docherty JR: Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. Auton Neurosci 2002;96:8.

Drugs in the elderly. Med Lett Drugs Ther 2006;48:6.

Ferrari AU: Modifications of the cardiovascular system with aging. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:30.

Goldberg TH, Finkelstein MS: Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. Arch Intern Med 1987;147:1430.

Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358:2606.

Karlsson I: Drugs that induce delirium. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10:412.

Kirby J et al.: A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. Drugs Aging 2006;23:227.

Mangoni AA: Cardiovascular drug therapy in elderly patients: Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. Drugs Aging 2005;22:913.

McLean AJ, LeCouteur DG: Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2004;56:163.

Morrison LJ, Morrison RS: Palliative care and pain management. Med Clin N Am 2006;90:983.

Palmer AM: Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: Progress and prospects. Trends Pharmacol Sci 2011;32:141.

Rabow MW, Pantilat SZ: Care at the end of life. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 50th ed., McPhee SJ, Papadakis MA, eds. McGraw-Hill, 2011.

Robertson ED, Mucke L: 100 Years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 2006;314:781.

Rodriguez EG et al.: Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: A community-based epidemiological study. J Am Geriatr Soc 2002;50:1852.

Sawhney R, Sehl M, Naeim A: Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J 2005;11:449.

Staskin DR: Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005;22:1013.

Steinman MA, Hanlon JT: Managing medications in clinically complex elders. JAMA 2010;304:1592.

Van Marum RJ: Current and future therapy in Alzheimer's disease. Fund Clin Pharmacol 2008;22:265.

Vik SA et al.: Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. Drugs Aging 2006;23:345.

Wade PR: Aging and neural control of the GI tract. I. Age-related changes in the enteric nervous system. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:G489

RESPOSTA PARA O ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta várias condições que necessitam de tratamento cuidadoso. A hipertensão é eminentemente tratável; as etapas descritas no Capítulo 11 são apropriadas e efetivas para o idoso, bem como para pacientes jovens. A educação do paciente é de suma importância para vencer sua relutância em tomar as medicações. A doença de Alzheimer pode responder temporariamente a um dos agentes anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina, galantamina). Como alternativa, pode-se tentar a memantina. Infelizmente, a degeneração macular relacionada com a idade (a causa mais provável das dificuldades visuais) não é facilmente tratada; entretanto, a variedade "úmida" (neovascular) pode responder de modo satisfatório a um dos fármacos disponíveis no momento (p. ex., bevacizumabe, ranibizumabe, pegaptanibe). Todavia, essas terapias são de custo elevado.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

61

Farmacologia dermatológica

Dirk B. Robertson, M.D., e Howard I. Maibach, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma paciente de 22 anos de idade apresenta queixa de agravamento de psoríase. Ela tem uma forte história familiar da doença e apresenta lesões no couro cabeludo e nos cotovelos há vários anos. Recentemente, notou novas lesões surgidas nos joelhos e nas solas dos pés. Ela vem usando um creme tópico de hidrocortisona de venda livre, mas admite que este tratamento não está sendo eficaz. Que opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento dessa doença crônica?

As doenças cutâneas representam oportunidades especiais para o médico clínico. Em particular, a administração por via tópica é especialmente apropriada para as doenças de pele, embora alguns quadros dermatológicos respondam bem ou melhor à administração sistêmica.

Os principais farmacocinéticos gerais que norteiam o uso de fármacos aplicados à pele são os mesmos envolvidos com as outras vias de administração (ver Capítulos 1 e 3). Embora com frequência seja descrita como uma estrutura simples em três camadas (Figura 61-1), a pele forma uma série complexa de barreiras à difusão. A quantificação do fluxo dos fármacos e seus veículos por tais barreiras constituem a base da análise farmacocinética que interessa à terapêutica dermatológica, e as técnicas para essas medições vêm se desenvolvendo rapidamente em número e em sensibilidade.

Entre as principais variáveis que determinam a resposta aos fármacos aplicados à pele, estão as seguintes:

1. **Variação regional na penetração do fármaco:** Por exemplo, saco escrotal, face, axila e couro cabeludo são mais permeáveis do que antebraço, e talvez haja necessidade de menor quantidade de medicamento para se obter efeito equivalente.
2. **Gradiente de concentração:** Quanto maior for o gradiente de concentração, maior será a massa de fármaco transferida por unidade de tempo, exatamente como ocorre no processo de difusão por meio de outras barreiras (ver Capítulo 1). Assim, a resistência aos corticosteroides tópicos algumas vezes pode ser sobrepujada com o uso de maior concentração do fármaco.
3. **Esquema de administração:** Em razão de suas propriedades físicas, a pele age como um reservatório para muitos fármacos. Em consequência, a "meia-vida local" pode ser suficientemente longa para permitir aplicação uma vez ao dia de fármacos com meia-vida sistêmica curta. Por exemplo, em muitos quadros, a aplicação de corticosteroides uma vez ao dia parece tão efetiva quando diversas aplicações.
4. **Veículo e oclusão:** O uso de veículo apropriado maximiza a possibilidade de o fármaco penetrar as camadas externas da pele. Além disso, por meio de suas propriedades físicas (ação de hidratação ou de ressecamento), os veículos podem ter, eles próprios, efeitos terapêuticos. A oclusão (aplicação de envoltório plástico para manter o fármaco e seu veículo em contato direto com a pele) é extremamente efetiva na maximização da eficácia.

■ REAÇÕES AOS MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS

A pele reage a muitos medicamentos sistêmicos com uma grande variedade de respostas e sintomas. Além disso, alguns medicamentos dermatológicos causam, eles próprios, reações cutâneas. Os principais tipos de reação estão resumidos na Tabela 61-1.

■ VEÍCULOS DERMATOLÓGICOS

Os fármacos tópicos em geral são formados por ingredientes ativos incorporados a um veículo que facilita a aplicação na pele. As considerações mais importantes acerca da escolha do veículo incluem solubilidade do agente ativo no

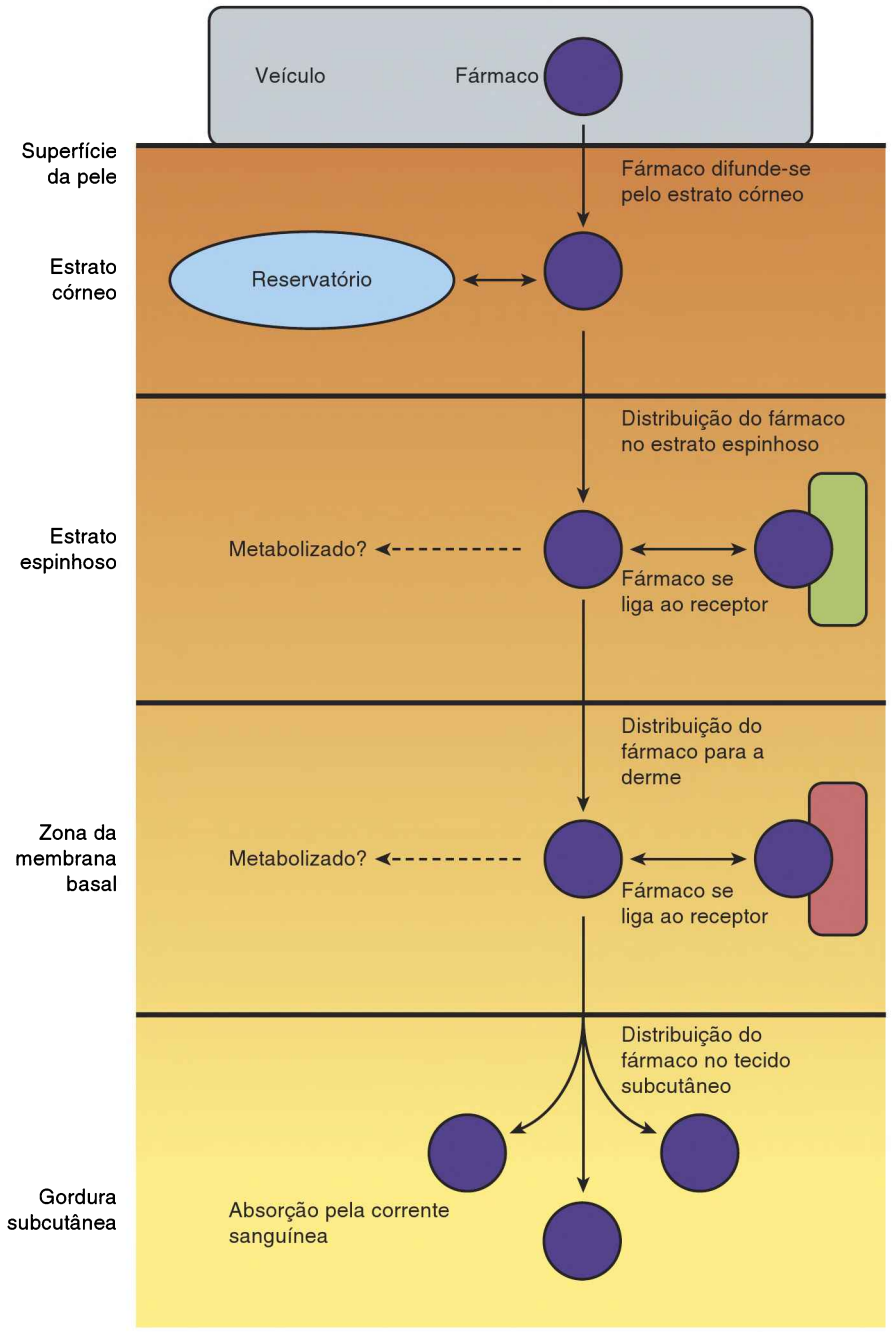


FIGURA 61-1 Diagrama esquemático da absorção percutânea. (Redesenhada a partir de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV: *Dermatology*. Appleton & Lange, 1991.)

veículo; taxa de liberação do agente pelo veículo; capacidade do veículo de hidratar o estrato córneo, aumentando, assim, a penetração; estabilidade do agente terapêutico no veículo; interações químicas e físicas entre veículo, estrato córneo e agente ativo.

Dependendo do veículo, as formulações dermatológicas podem ser classificadas em tinturas, curativos úmidos, loções, géis, aerossóis, pós, pastas, cremes, espumas e pomadas. A capacidade do veículo de retardar a evaporação da superfície da pele aumenta sequencialmente, sendo menor nas tinturas e nos curativos úmidos e maior nas pomadas. De modo geral, a inflamação aguda com secreção, vesículas e crostas é mais bem tratada com preparações que produzem ressecamento, como tinturas, curativos úmidos e loções, enquanto a inflamação crônica com xerose, descamação e liquenificação é mais bem tratada com preparações lubrificantes, como cremes e pomadas. Tinturas, loções, géis, espumas e aerossóis são convenientes para aplicação no couro cabeludo ou em outras regiões com pelos. Os cremes emulsificados evanescentes podem ser usados nas regiões intertriginosas sem causar maceração.

Agentes emulsificadores asseguram formulações estáveis quando misturas de líquidos imiscíveis, tais como óleo e água são combinados. Alguns pacientes desenvolvem irritação causada por esses agentes. A substituição por uma formulação que não os contenha ou a redução na sua concentração são medidas que talvez resolvam o problema.

TABELA 61-1 Reações cutâneas locais a medicações tópicas

Tipo de reação	Mecanismo	Comentário
Irritação	Não alérgico	A reação local mais comum
Fotoirritação	Não alérgico	Fototoxicidade; geralmente requer exposição a UVA
Dermatite alérgica de contato	Alérgico	Hipersensibilidade retardada tipo IV
Dermatite de contato fotoalérgica	Alérgico	Hipersensibilidade retardada tipo IV; geralmente requer exposição a UVA
Urticária de contato imunológica	Alérgico	Hipersensibilidade imediata tipo I mediada por IgE; pode resultar em anafilaxia
Urticária de contato não imunológica	Não alérgico	Urticária de contato mais comum; ocorre antes de haver sensibilização

■ AGENTES ANTIBACTERIANOS

PREPARAÇÕES ANTIBACTERIANAS TÓPICAS

Os agentes antibacterianos tópicos podem ser úteis para prevenção de infecção em feridas limpas, no tratamento inicial de dermatoses e feridas infectadas, para redução da colonização das narinas por estafilococos, para desodorização das axilas e no controle da acne vulgar. A eficácia dos antibióticos nessas aplicações tópicas não é uniforme. A farmacologia geral dos fármacos antimicrobianos foi discutida nos Capítulos 43 a 51.

Alguns agentes tópicos contêm corticosteroides em adição ao antibiótico. Não há evidências convincentes de que os corticosteroides tópicos inibam o efeito antibacteriano dos antibióticos quando ambos são incorporados na mesma formulação. No tratamento das dermatoses com infecção secundária, geralmente colonizadas por estreptococos, estafilococos ou ambos, a terapia combinada pode se provar superior ao tratamento apenas com corticosteroide. As associações combinando antibiótico e corticosteroide são úteis para o tratamento de dermatite das fraldas, otite externa e eczema com impetigo.

A escolha de um antibiótico específico depende de diagnóstico e, quando indicado, de cultura *in vitro* e testes de sensibilidade de amostras clínicas. O patógeno isolado na maioria das dermatoses infectadas são os estreptococos β-hemolíticos do grupo A, o *Staphilococcus aureus* ou ambos. Os patógenos presentes nas feridas operatórias serão aqueles residentes no ambiente. As informações sobre os padrões regionais de resistência farmacológica são, portanto, importantes para a seleção do agente terapêutico. Formulações tópicas pré-embaladas contendo múltiplos antibióticos estão disponíveis em doses fixas bem acima do limiar terapêutico. Tais formulações oferecem vantagens, como eficácia nas infecções mistas, cobertura mais ampla para infecções causadas por patógenos indeterminados e retardo na resistência do microrganismo a qualquer componente isolado.

BACITRACINA E GRAMICIDINA

A bacitracina e a gramicidina são antibióticos peptídeos ativos contra microrganismos Gram-positivos, como estreptococos, pneumococos e estafilococos. Além disso, a maioria dos cocos anaeróbios, as neisserias, o bacilo do tétano e o bacilo da difteria são sensíveis. A bacitracina é formulada como pomada isoladamente ou em combinação com neomicina, polimixina B, ou ambas. O uso de bacitracina na região anterior das narinas pode reduzir temporariamente a colonização por estafilococos patogênicos. Com o uso prolongado, é possível que haja desenvolvimento de resistência microbiana. A síndrome da urticária de contato induzida por bacitracina, que inclui anafilaxia, ocorre raramente. A dermatite alérgica de contato ocorre com frequência, e a urticária de contato alérgica imunológica, raramente. A bacitracina é mal absorvida pela pele; assim, é raro haver efeitos tóxicos sistêmicos.

A gramicidina está disponível apenas para uso tópico, em combinação com outros antibióticos, como neomicina, polimixina, bacitracina e nistatina. A toxicidade sistêmica limita sua aplicação ao uso tópico. Em concentrações terapêuticas, a incidência de sensibilização após aplicação tópica é extremamente baixa.

MUPIROCINA

A mupirocina (ácido pseudomônico A) não é estruturalmente relacionada com outros agentes antibacterianos tópicos disponíveis. A maioria das bactérias aeróbias Gram-positivas, inclusive o *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), é sensível à mupirocina (ver Capítulo 50). O fármaco é efetivo no tratamento do impetigo causado por *S. aureus* e por estreptococo β-hemolítico do grupo A.

A aplicação intranasal de pomada de mupirocina para tratamento do estado de portador de *S. aureus* pode estar associada a irritação da mucosa causada pelo polietilenoglicol existente no veículo. Após aplicação tópica à pele intacta, a absorção sistêmica da mupirocina é desprezível.

RETAPAMULINA

A retapamulina é um derivado semissintético da pleuromutilina, efetivo no tratamento de infecção cutânea não complicada causada por estreptococo β-hemolítico do grupo A e por *S. aureus*, exceto o SARM. O uso tópico de retapamulina em pomada a 1% está indicado em pacientes adultos ou pediátricos a partir dos 9 meses de idade, para tratamento de impetigo. O esquema preconizado é de duas aplicações diárias durante 5 dias. A retapamulina é bem tolerada, com possibilidade apenas de irritação ocasional no local do tratamento. Até o momento, foram reportados apenas quatro casos de dermatite de contato alérgica.

SULFATO DE POLIMIXINA B

A polimixina B é um peptídeo antibiótico efetivo contra microrganismos Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterobacter* e *Klebsiella*. Em sua maioria, as cepas de proteus e serratia são resistentes, assim como todos os Gram-positivos. As formulações tópicas podem ser feitas

em solução ou pomada. Há diversas combinações prontas de antibióticos que contêm polimixina B. É difícil obter concentrações séricas detectáveis a partir de aplicação tópica, mas a dose diária total aplicada à pele desnuda ou a feridas abertas não deve exceder 200 mg a fim de se reduzir a probabilidade de neurotoxicidade e nefrotoxicidade. É rara a ocorrência de dermatite de contato alérgica com o uso tópico de sulfato de polimixina B.

NEOMICINA E GENTAMICINA

Neomicina e gentamicina são antibióticos aminoglicosídeos ativos contra microrganismos Gram-negativos, inclusive *E. coli*, proteus, *Klebsiella* e *Enterobacter*. A gentamicina geralmente apresenta maior atividade contra a *P. aeruginosa* do que a neomicina. A gentamicina também é mais ativa contra estafilococos e estreptococos β-hemolítico do grupo A. O uso disseminado de gentamicina tópica, particularmente em ambiente hospitalar, deve ser evitado para se reduzir o desenvolvimento de cepas resistentes à gentamicina.

A neomicina está disponível em diversas formulações tópicas, tanto isoladamente quanto em associação com polimixina, bacitracina e outros antibióticos. Também está disponível em pó estéril para uso tópico. A gentamicina encontra-se disponível como pomada ou creme.

Raramente a aplicação tópica de neomicina resulta em concentrações séricas detectáveis. Entretanto, no caso da gentamicina, é possível haver concentração sérica entre 1 e 18 mcg/mL quando o fármaco é aplicado por meio de preparação miscível em água a grandes áreas de pele exposta, como ocorre em grandes queimados. Ambos os fármacos são hidrossolúveis e excretados primariamente na urina. Nos pacientes com insuficiência renal, há acúmulo desses antibióticos, com possibilidade de haver nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade.

A neomicina com frequência causa dermatite de contato alérgica, particularmente se aplicada a dermatoses eczematosas ou se formulada em veículo oleoso. Quando ocorre sensibilização, é possível haver reação cruzada com estreptomicina, canamicina, paromomicina e gentamicina.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS NA ACNE

Vários antibióticos sistêmicos que tradicionalmente foram usados com sucesso no tratamento da acne vulgar mostraram-se efetivos quando aplicados topicamente. Atualmente, quatro desses antibióticos são usados: fosfato de clindamicina, eritromicina-base, metronidazol e sulfacetamida. A efetividade do tratamento tópico é menor do que com o mesmo antibiótico por via sistêmica. Portanto, o tratamento tópico é indicado apenas para os casos leves a moderados de acne inflamatória.

Clindamicina

A clindamicina tem ação *in vitro* contra o *Propionibacterium acnes*; postulou-se que este seria o mecanismo de sua ação benéfica no tratamento da acne. Aproximadamente 10% da dose aplicada é absorvida. Foram relatados casos raros de diarreia com sangue e colite pseudomembranosa após a aplicação tópica de clindamicina. A preparação em veículo hidroalcoólico e em espuma pode causar ressecamento e irritação da pele, com queixas de queimação e sensação de picadas. As formulações em gel e loção à base de água são bem toleradas e têm menor probabilidade de causarem irritação. A dermatite de contato alérgica é rara. A clindamicina também se encontra disponível em gel em associação fixa com peróxido de benzoíla e com tretinoína.

Eritromicina

Nas preparações tópicas, utiliza-se eritromicina-base, e não seus sais, para facilitar a penetração. O mecanismo de ação da eritromicina tópica na acne vulgar inflamatória é desconhecido, mas presume-se que esteja relacionado com seus efeitos inibitórios sobre o *P. acnes*. Uma das possíveis complicações do tratamento tópico é o desenvolvimento de cepas resistentes a antibióticos, inclusive de estafilococos. Se isso ocorrer em associação com uma infecção clínica, a eritromicina tópica deve ser suspensa e iniciado tratamento sistêmico apropriado. Entre as possíveis reações locais à solução de eritromicina, estão sensação de ardência no momento da aplicação, ressecamento e irritação da pele. O gel com base em água resseca menos e é mais bem tolerado. É raro haver dermatite de contato alérgica. A eritromicina também encontra-se disponível em preparações com associação fixa a peróxido de benzoíla para tratamento tópico de acne vulgar.

Metronidazol

A aplicação tópica de metronidazol é efetiva no tratamento da rosácea. O mecanismo de ação é desconhecido, mas talvez esteja relacionado com seus efeitos inibitórios sobre o *Demodex brevis*; alternativamente, o fármaco talvez atue como agente anti-inflamatório por efeito direto sobre a função dos neutrófilos. O metronidazol oral mostrou-se carcinogênico em roedores e, portanto, não se recomenda seu uso tópico durante a gravidez nem em mães que estejam amamentando ou em crianças.

Entre os efeitos adversos locais da formulação em gel à base de água, estão ressecamento, queimação e ardência. As formulações que produzem menos ressecamento talvez sejam mais bem toleradas. Deve-se ter cautela ao se aplicar o metronidazol próximo dos olhos a fim de se evitar lacrimejamento excessivo.

Sulfacetamida sódica

A sulfacetamida está disponível para uso tópico isoladamente na forma de loção (a 10%) ou solução (a 10%), e em várias formulações associadas a enxofre para tratamento de acne vulgar e rosácea. Acredita-se que o mecanismo de ação consista na inibição do *P. acnes* por competição para utilização do ácido para-aminobenzoico. Aproximadamente 4% da sulfacetamida aplicada topicamente é absorvida por via percutânea, e seu uso, portanto, está contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.

Dapsona

A dapsona para uso tópico está disponível em gel a 5% e é usada no tratamento da acne vulgar. O mecanismo de ação é desconhecido. O uso tópico em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) não causou hemólise clínica ou anemia clinicamente relevantes. Contudo, observou-se uma pequena redução na concentração de hemoglobina em pacientes

com deficiência de G6PD, sugerindo hemólise leve. Até o momento não houve relatos das reações adversas descritas no Capítulo 47 e relacionadas com o uso de dapsona por via oral com a dapsona aplicada topicamente. Entre os efeitos colaterais locais estão ressecamento leve, eritema, oleosidade e descamação da pele. A aplicação de gel de dapsona seguido por peróxido de benzoíla pode resultar em coloração amarelada temporária da pele e do cabelo.

■ AGENTES ANTIFÚNGICOS

O tratamento das infecções fúngicas superficiais causadas por fungos dermatófitos pode ser realizado (1) com agentes antifúngicos tópicos, como, por exemplo, clotrimazol, miconazol, cetoconazol, oxiconazol, sulconazol, sertaconazol, ciclofirox olamina, naftifina, terbinafina, butenafina, e tolnaftato; ou (2) com agentes administrados oralmente, isto é, griseofulvina, terbinafina, cetoconazol, fluconazol e itraconazol. As infecções superficiais causadas por espécies de cândida podem ser tratadas com aplicações tópicas de clotrinazol, miconazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol, ciclopirox olamina, nistatina, ou anfotericina B. A candidíase mucocutânea generalizada crônica é responsiva à terapia a longo prazo com cetoconazol oral.

PREPARAÇÕES ANTIFÚNGICAS TÓPICAS

DERIVADOS AZÓLICOS TÓPICOS

Os imidazólicos tópicos, que atualmente incluem clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol e sertaconazol, possuem amplo espectro de ação contra dermatófitos (*Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*) e leveduras, inclusive *Candida albicans* e *Pityrosporum orbiculare* (ver Capítulo 48).

O miconazol está disponível na forma de creme ou loção para aplicação tópica e de cremes ou supositórios vaginais para uso nas vulvovaginites causadas por *Candida albicans*. O clotrimazol está disponível para aplicação tópica como creme ou loção e na forma de creme ou comprimidos vaginais para uso nos casos de vulvovaginites causadas por *Candida albicans*. O econazol está disponível na forma de creme para uso tópico. O oxiconazol encontra-se na forma de creme e loção para uso tópico. O cetoconazol está disponível na forma de creme para tratamento tópico de dermatofitoses ou candidíase e de xampu ou espuma para tratamento de dermatite seborreica. O sulconazol encontra-se na forma de creme ou solução. O sertaconazol está disponível em creme. Combinações fixas de antifúngico tópico e corticosteroides foram introduzidas com vistas à melhoria sintomática mais rápida do que a conseguida com agente antifúngico isoladamente. O creme de clotrimazol-dipropionato de betametasona é uma dessas combinações.

A aplicação uma ou duas vezes ao dia na região afetada geralmente resulta no desaparecimento da infecção superficial por dermatófito em 2 a 3 semanas, embora a medicação deva ser mantida até que se confirme a erradicação no organismo. A paroníquia e a candidíase intertriginosas podem ser tratadas efetivamente com qualquer um desses agentes quando aplicados 3 ou 4 vezes por dia. A dermatite seborreica deve ser tratada com aplicações de cetoconazol duas vezes ao dia até que se obtenha cura clínica.

Reações adversas locais aos imidazólicos incluem ardência, prurido, eritema e irritação local. É raro haver dermatite de contato alérgica.

CICLOPIROX OLAMINA

O ciclopirox olamina é um agente antifúngico sintético de amplo espectro com atividade inibitória contra dermatófitos, espécies de *Candida* e *P. orbiculare*. Esse agente parece inibir a recaptação de precursores da síntese de macromoléculas; provavelmente age na membrana celular do fungo.

Estudos farmacocinéticos indicam que 1 a 2% da dose são absorvidos quando aplicado em solução sobre o dorso sob curativo oclusivo. O ciclopirox olamina está disponível em creme e loção a 1% para tratamento tópico de dermatomicose, candidíase e tinha versicolor. A incidência de reações adversas é baixa. Foram relatados prurido e agravamento de doença clínica. A possibilidade de ocorrer dermatite de contato alérgica é baixa.

O ciclopirox olamina a 8% para uso tópico (em esmalte para unhas) foi aprovado para tratamento de onicomicose leve a moderada em mãos e pés. Embora bem tolerado e com efeitos colaterais mínimos, a taxa global de cura nos ensaios clínicos é inferior a 12%.

ALILAMINAS: NAFTIFINA E TERBINAFINA

O cloridrato de naftifina e a terbinafina são alilaminas altamente ativas contra dermatófitos, mas menos ativas contra leveduras. A atividade antifúngica deriva da inibição seletiva da esqualeno-epoxidase, uma enzima-chave para a síntese de ergosterol (Figura 48-1).

Estão disponíveis na forma de cremes a 1% e em outras formulações para tratamento tópico de dermatofitoses, com aplicação duas vezes ao dia. Entre as reações adversas estão irritação local, queimação e eritema. Deve-se evitar contato com mucosas.

BUTENAFINA

O cloridrato de butenafina é uma benzilamina com estrutura relacionada com as alilaminas. Assim como ocorre com as alilaminas, a butenafina inibe a epoxidação do esqualeno, bloqueando, assim, a síntese de ergosterol, um componente essencial da membrana celular dos fungos. A butenafina está disponível em creme a 1% a ser aplicado uma vez ao dia para o tratamento de dermatofitoses superficiais.

TOLNAFTATO

O tolnaftato é um antifúngico sintético efetivo topicamente para infecções por dermatófitos como *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Também é efetivo contra *P. orbiculare*, mas não contra *Candida*.

O tolnaftato está disponível em creme, solução, pó, ou pó aerossol para aplicação duas vezes ao dia nas regiões infectadas. É comum haver recorrência após a suspensão do tratamento, e as infecções de palmas, solas e unhas geralmente não respondem ao tratamento apenas com tolnaftato. O pó e o pó aerossol podem ser usados cronicamente após tratamento inicial em pacientes suscetíveis a infecções por tinha. O tolnaftato em geral é bem tolerado e raramente causa irritação ou dermatite de contato alérgica.

NISTATINA E ANFOTERICINA B

A nistatina e a anfotericina B são úteis para tratamento tópico de infecções por *Candida albicans*, mas ineficazes contra dermatófitos. O uso de nistatina está limitado ao tratamento tópico de infecções cutâneas e mucosas por *Candida* em razão do seu espectro de ação restrito e absorção desprezível pelo trato gastrintestinal quando administrada por via oral. A anfotericina B tem espectro de ação antifúngica mais amplo e pode ser usada por via intravenosa no tratamento de diversas micoses sistêmicas (ver Capítulo 48) e, em menor extensão, de infecções cutâneas por *Candida*.

O esquema recomendado para as formulações tópicas de nistatina no tratamento da paroníquia por *Candida* e candidíase intertriginosa para o sapinho é a aplicação 2 a 3 vezes ao dia. A candidíase oral (*sapinho*) é tratada mantendo-se 5 mL de nistatina oral (2 mL em lactentes) na boca por vários minutos antes de ser engolida, 4 vezes ao dia. Uma forma alternativa de tratamento é manter um comprimido vaginal na boca até que esteja totalmente dissolvido, 4 vezes ao dia. Os casos recalcitrantes ou recorrentes de candidíase perianal, vaginal, vulvar e na região da fralda talvez respondam ao uso de nistatina oral, 0,5 a 1 milhão de unidades em adultos (100.000 unidades nas crianças) 4 vezes ao dia, além da terapia local. A candidíase vulvovaginal pode ser tratada com a inserção de 1 comprimido vaginal duas vezes ao dia durante 14 dias e, a seguir, uma vez à noite por mais 14 a 21 dias.

A anfotericina B encontra-se disponível para uso tópico na forma de creme ou de loção. A posologia recomendada no tratamento de paroníquia por *Candida* e candidíase intertriginosa é uma aplicação 2 a 4 vezes ao dia na região afetada.

Entre os efeitos adversos associados à administração oral de nistatina, estão náuseas leves, diarreia e, ocasionalmente, vômito. A aplicação tópica não produz irritação, e a dermatite de contato alérgica é rara. A anfotericina B tópica é bem tolerada e apenas ocasionalmente causa irritação local. O medicamento pode causar manchas amareladas temporárias na pele, sobretudo quando usado na forma de creme.

AGENTES ANTIFÚNGICOS ORAIS

DERIVADOS AZÓLICOS POR VIA ORAL

Os derivados azólicos atualmente disponíveis para tratamento por via oral de micoses sistêmicas são fluconazol, itraconazol, cetoconazol, entre outros. Conforme discutido no Capítulo 48, os derivados imidazólicos atuam alterando a permeabilidade da membrana celular das células sensíveis por meio de modificações na biossíntese de lipídeos, especialmente esteróis, na célula fúngica.

Os pacientes com candidíase mucocutânea crônica respondem bem a uma dose diária de 200 mg de cetoconazol, com período médio de 16 semanas até a eliminação total. A maioria dos pacientes requer terapia de manutenção a longo prazo. Para o tratamento de cromomicose, os resultados relatados foram variados.

O cetoconazol é efetivo no tratamento de infecções cutâneas por espécies de *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*. As infecções em pele glabra com frequência respondem no prazo de 2 a 3 semanas a uma dose única diária de 200 mg. Na pele plantar-palmar, a cura é mais demorada, e frequentemente são necessárias 4 a 6 semanas de tratamento com posologia de 200 mg duas vezes ao dia. A cura de infecções capilares e ungueais pode demorar ainda mais, sendo baixa a taxa de cura observada para tinha do couro cabeludo. A tinha versicolor responde bem a cursos breves de 200 mg uma vez ao dia.

Cerca de 3% dos pacientes tratados com cetoconazol apresentam náuseas ou prurido. Entre os efeitos adversos mais significativos estão ginecomastia, aumento das enzimas hepáticas e hepatite. Deve-se ter cautela quanto ao uso do cetoconazol em pacientes que já tiveram hepatite. Em caso de uso prolongado, é prudente avaliar rotineiramente a função hepática.

O fluconazol é bem absorvido após administração oral, com meia-vida plasmática de 30 horas. Considerando essa meia-vida prolongada, doses diárias de 100 mg serão suficientes no tratamento de candidíase cutaneomucosa; na infecção por dermatófitos, será suficiente a mesma dose em dias alternados. A meia-vida plasmática do itraconazol é semelhante à do fluconazol, e concentrações terapêuticas são mantidas no estrato córneo por até 28 dias após o término do tratamento. O itraconazol é efetivo no tratamento de onicomicoses na dosagem de 200 mg por dia, a serem ingeridos com alimentos para assegurar absorção máxima, durante 3 meses consecutivos. Relatos recentes de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com itraconazol em casos de onicomicose resultaram na recomendação de não se utilizar o medicamento para tal finalidade em pacientes com disfunção ventricular. Além disso, recomenda-se avaliação rotineira da função hepática de pacientes com onicomicose tratados com itraconazol.

A administração de azóis por via oral junto com midazolam ou triazolam resultou em aumento de sua concentração plasmática e possível potencialização e prolongamento dos seus efeitos hipnóticos e sedativos. Demonstrou-se que a administração junto com inibidores da HMG-CoA-redutase está associada a risco significativo de rabdomiólise. *Consequentemente, a administração de azóis por via oral junto com midazolam, triazolam ou inibidores da HMG-CoA está formalmente contraindicada.*

GRISEOFULVINA

A griseofulvina por via oral é efetiva no tratamento de infecções pelos dermatófitos *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*. Não é efetiva contra *Candida* e *P. orbiculare*. O mecanismo de ação antifúngica da griseofulvina não está totalmente esclarecido, mas o medicamento é ativo apenas contra células em crescimento.

Após a administração oral de 1 g de griseofulvina micronizada, é possível detectar o fármaco no estrato córneo em 4 a 8 horas. A redução no tamanho da partícula do medicamento

aumentou muito sua absorção. As formulações que contêm as menores partículas são rotuladas como "ultramicronizadas". A griseofulvina ultramicronizada atinge níveis plasmáticos bioequivalentes com metade da dose do fármaco micronizado. Além disso, a solubilização da griseofulvina em polietilenoglicol aumenta ainda mais a absorção. A griseofulvina micronizada encontra-se disponível em comprimidos com 250 mg e 500 mg e na forma ultramicronizada em comprimidos de 125 mg, 165 mg, 250 mg e 330 mg, e cápsulas de 250 mg.

A posologia comum em adultos da forma micronizada ("micro tamanho") do fármaco é de 500 mg por dia, em dose única, ou em frações tomadas durante as refeições; ocasionalmente, indica-se 1 g/dia no tratamento de infecções recalcitrantes. A posologia pediátrica é 10 mg/kg de peso corporal/dia, em dose única, ou em frações tomadas durante as refeições. O medicamento está disponível em suspensão oral para uso pediátrico.

A griseofulvina é mais efetiva no tratamento de infecções por tinha do couro cabeludo e da pele glabra (sem pelos). Em geral, as infecções do couro cabeludo respondem ao tratamento durante 4 a 6 semanas, e aquelas em pele glabra, 3 ou 4 semanas. As infecções ungueais por dermatófitos respondem apenas à administração prolongada de griseofulvina. Nas unhas das mãos, é possível que haja resposta com 6 meses de tratamento, enquanto as unhas dos pés são muito recalcitrantes, podendo haver necessidade de 8 a 18 meses de tratamento; observa-se recidiva quase invariavelmente.

Entre os efeitos adversos observados com o uso de griseofulvina, estão cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, fotossensibilização, neurite periférica e, ocasionalmente, confusão mental. A griseofulvina é derivada de bolor de *Penicillium*, podendo haver sensibilidade cruzada com a penicilina. Está contraindicada em pacientes com porfiria ou insuficiência hepática ou naqueles que tiveram reações de hipersensibilidade no passado. A segurança da utilização durante a gravidez não foi estabelecida. Houve relatos ocasionais de leucopenia e proteinúria. Portanto, os pacientes submetidos a tratamento a longo prazo devem ter suas funções renais e hepáticas avaliadas rotineiramente, assim como seu sistema hematopoiético. A atividade anticoagulante da cumarina pode ser alterada pela griseofulvina, havendo necessidade de ajuste da dose do anticoagulante.

TERBINAFINA

A terbinafina (descrita anteriormente) é muito efetiva quando administrada por via oral no tratamento de onicomicoses. A posologia recomendada por via oral é 250 mg diariamente durante 6 semanas em casos de infecções nas unhas das mãos e durante 12 semanas nos de infecções nas unhas dos pés. Os pacientes tratados com terbinafina devem ser monitorados, realizando exames laboratoriais periódicos para se detectar disfunção hepática.

AGENTES ANTIVIRAIS TÓPICOS

ACICLOVIR, VALACICLOVIR, PENCICLOVIR E FANCICLOVIR

Aciclovir, valaciclovir, penciclovir e fanciclovir são análogos sintéticos de guanina com ação inibitória contra membros da família do herpes-vírus, inclusive do herpes simples dos tipos 1 e 2. Seus mecanismos de ação, indicações e posologia no tratamento das infecções cutâneas foram discutidos no Capítulo 49.

O aciclovir tópico está disponível em pomada a 5%; o penciclovir tópico, em creme a 1%, para tratamento de herpes simples labial recorrente em adultos imunocompetentes. As reações adversas locais ao aciclovir e ao penciclovir incluem prurido e dor leve com queimação ou ardência transitória.

IMUNOMODULADORES

IMIQUIMODE

O imiquimode está disponível em creme a 5% para o tratamento de verrugas perianais e genitais em adultos, ceratose actínica da face e couro cabeludo e carcinoma basocelular comprovado por biópsia do tronco, pescoço e membros. Outro creme com concentração menor (3,75%) está disponível para o tratamento de ceratose actínica da face e couro cabeludo. Acredita-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado com sua capacidade de estimular células mononucleares periféricas a liberar interferona α e de estimular os macrófagos a produzirem interleucinas 1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral α (TNF-α).

O imiquimode deve ser aplicado na verruga 3 vezes por semana e deixado sobre a pele por 6 a 10 horas antes de ser lavado com água e sabão neutro. O tratamento deve prosseguir até o desaparecimento total das verrugas, mas sem exceder 16 semanas. O tratamento recomendado para ceratose actínica consiste em aplicações duas vezes por semana de creme a 5% na região contígua ou aplicações noturnas do creme a 3,75%. O creme deve ser removido após aproximadamente 8 horas com água e sabão neutro. O tratamento de carcinomas basocelulares superficiais é feito com uma aplicação sobre o tumor 5 vezes por semana, incluindo margem de 1 cm na pele circundante, durante 6 semanas.

A absorção percutânea é mínima, inferior a 0,9% após aplicação em dose única. Entre as possíveis reações adversas estão inflamação local, com prurido, eritema e erosão superficial.

TACROLIMO E PIMECROLIMO

O tacrolimo e o pimecrolimo são macrolídeos imunossupressores que se mostraram capazes de produzir benefícios significativos no tratamento de dermatite atópica. Ambos inibem a ativação de linfócitos T e previnem a liberação de citosinas e mediadores inflamatórios por mastócitos após estimulação *in vitro* com complexos de antígeno IgE. O tacrolimo encontra-se disponível na forma de pomada a 0,03 e 0,1%, e o pimecrolimo na forma de creme a 1%. Ambos são indicados em casos de dermatite atópica leve a moderada para tratamento a curto prazo ou intermitente a longo prazo. A pomada de tacrolimo a 0,03% e o creme de pimecrolimo a 1% estão aprovados para uso em crianças com mais de 2 anos de idade, enquanto todas as potências são aprovadas para uso em adultos. Para ambos os agentes, recomendam-se aplicações 2 vezes ao dia na pele afetada até que se evidencie o desaparecimento da lesão. Nenhum dos dois medicamentos deve ser usado com curativo oclusivo. O efeito colateral mais comum para ambos é sensação

de queimação na região tratada que melhora com o uso continuado. A Food and Drug Administration (FDA) introduziu um aviso de alerta com tarja preta acerca da segurança do uso tópico a longo prazo do tacrolimo e pimecrolimo em razão de dados sobre tumorigenicidade em animais.

■ ECTOPARASITICIDAS

PERMETRINA

A permetrina é tóxica para *Pediculus humanus* e *Sarcoptes scabiei*. Menos de 2% da dose aplicada é absorvida pela pele. Resíduos do fármaco persistem por até 10 dias após a aplicação.

Recomenda-se a aplicação de creme de permetrina a 1% não diluído nas regiões afetadas por pediculose durante 10 minutos para só então se enxaguar com água morna. Para o tratamento de escabiose, recomenda-se a aplicação de creme a 5% ao corpo, do pescoço para baixo, a ser mantido por 8 a 14 horas e lavado após este período. Entre as reações adversas estão queimação, ardência e prurido transitórios. Há relato inadequadamente documentado de sensibilidade cruzada entre piretrinas e crisântemos.

LINDANO (HEXACLOROCICLOEXANO)

O isômero gama do hexaclorocicloexano era comumente denominado hexacloreto de gama benzeno, um termo equivocado, considerando-se que o composto não contém anel benzeno. Em pesquisas sobre a absorção percutânea com uma solução de lindano em acetona, demonstrou-se que quase 10% da dose aplicada ao antebraço é absorvida e depois excretada na urina ao longo de 5 dias. Após a absorção, o lindano concentra-se no tecido gorduroso, inclusive cerebral.

O lindano encontra-se disponível na forma de xampu ou loção. Para o tratamento de pediculose do couro cabeludo ou pubiana, aplicam-se 30 mL do xampu ao cabelo seco no couro cabeludo ou aos pelos pubianos, deixando agir por 4 minutos antes do enxágue. Não há indicação para aplicação adicional a menos que existam piolhos vivos 1 semana após o tratamento. Neste caso, uma reaplicação talvez seja necessária.

Preocupações recentes acerca da toxicidade do lindano alteraram as diretrizes de tratamento em casos de escabiose; as recomendações atuais são para uma aplicação em todo o corpo, do pescoço para baixo, deixando o medicamento agir por 8 a 12 horas e depois removido com água. Os pacientes devem receber nova aplicação apenas se forem identificados ácaros ativos e jamais antes de 1 semana após a aplicação inicial.

Preocupações sobre toxicidade neural e hematológica resultaram em avisos de que o lindano deve ser usado com cautela em lactentes, crianças e gestantes. Nos EUA, a bula contida no medicamento recomenda que não seja usado em lactentes prematuros e em pacientes reconhecidamente com distúrbios convulsivos. Na Califórnia o uso de lindano foi proibido após avaliação do seu perfil toxicológico. O risco de reações adversas sistêmicas ao lindano parece mínimo quando usado de forma apropriada e de acordo com as recomendações em pacientes adultos. Contudo, é possível haver irritação local, e deve-se evitar contato com os olhos e com mucosas.

CROTAMITONA

A crotamitona, ou *N*-etil-*o*-crotonotoluidina, é um escabicida com algumas propriedades antipruriginosas. Seu mecanismo de ação não é conhecido. Pesquisas sobre absorção percutânea revelaram níveis detectáveis de crotamitona na urina após uma única aplicação no antebraço.

A crotamitona está disponível na forma de creme ou de loção a 10%. Para o tratamento de escabiose, recomendam-se duas aplicações em todo o corpo a partir do queixo para baixo com intervalo de 24 horas, e banho de limpeza 48 horas após a última aplicação. A crotamitona é um agente efetivo que pode ser usado alternativamente ao lindano. É possível haver dermatite de contato e irritação primária, implicando suspensão do tratamento. Deve-se evitar aplicação à pele muito inflamada ou aos olhos ou, ainda, às mucosas.

ENXOFRE

O enxofre tem uma longa história de uso como escabicida. Embora não cause irritação, seu odor é desagradável, produz manchas e, portanto, é desagradável de usar. Foi substituído por escabicidas mais práticos e efetivos, mas se mantém como possível alternativa para ser usado em lactentes e gestantes. A formulação frequente é enxofre precipitado a 5% em vaselina.

MALATIONA

A malationa é um organofosforado inibidor da colinesterase hidrolisado e inativado no plasma por carboxilesterases muito mais rapidamente em humanos do que em insetos, o que representa uma vantagem terapêutica no tratamento de pediculose (Capítulo 7). A malationa está disponível em loção a 0,5% que deve ser aplicada ao cabelo ainda seco; 4 a 6 horas mais tarde, o cabelo deve ser penteado para remoção de piolhos e lêndeas.

ÁLCOOL BENZÍLICO

O álcool benzílico está disponível na forma de loção a 5% para tratamento de pediculose do couro cabeludo em pacientes com mais de 6 anos de idade. A loção deve ser aplicada ao cabelo seco e deixada por 10 minutos antes de ser retirada com água. Como o fármaco não é ovicida, o tratamento deve ser repetido após 1 semana. Há relatos de irritação nos olhos e dermatite de contato.

■ AGENTES QUE AFETAM A PIGMENTAÇÃO

HIDROQUINONA, MONOBENZONA E MEQUINOL

A hidroquinona, monobenzona (éter monobenzílico de hidroquinona) e mequinol (éter monometílico de hidroquinona) são usados para reduzir a hiperpigmentação da pele. O uso tópico de hidroquinona e mequinol geralmente resulta em clareamento temporário, enquanto a monobenzona produz despigmentação irreversível.

O mecanismo de ação desses compostos parece estar relacionado com a inibição da enzima tirosinase, interferindo, assim, na biossíntese da melanina. Além disso, a monobenzona talvez seja tóxica aos melanócitos, resultando em perda permanente dessas células. Há algum grau de absorção percutânea de tais compostos, considerando que a monobenzona pode causar hipopigmentação em locais distantes do ponto de aplicação. Tanto a hidroquinona quanto a monobenzona podem causar irritação local. É possível haver dermatite alérgica de contato com esses compostos. As associações combinando hidroquinona, acetonido de fluocinolona e ácido retinoico e mequinol e ácido retinoico são mais efetivas do que cada componente individualmente.

TRIOXISSALENO E METOXISSALENO

Trioxissaleno e metoxissaleno são psoralenos usados para repigmentação das máculas despigmentadas do vitiligo. Com o desenvolvimento recente de lâmpadas fluorescentes ultravioletas de ondas longas e alta intensidade, a fotoquimioterapia com metoxissaleno oral para psoríase e com trioxissaleno por via oral para vitiligo, passou a ser bastante investigada.

Os psoralenos devem ser fotoativados por luz ultravioleta de comprimento de onda longo na faixa de 320 a 400 nm (ultravioleta A [UVA]) para que produzam efeitos benéficos. Os psoralenos se intercalam com o DNA e, após irradiação subsequente com UVA, formam-se adutos de ciclobutano com bases de pirimidina. Podem-se formar adutos monofuncionais ou bifuncionais, sendo que os últimos produzem ligações cruzadas entre os filamentos. Esses fotoprodutos de DNA podem inibir a síntese de DNA.

Os principais riscos a longo prazo do uso da fototerapia com psoralenos são catarata e câncer de pele.

PROTETORES SOLARES

Os medicamentos tópicos úteis para proteção contra raios solares contêm compostos químicos que absorvem luz ultravioleta, denominados filtros solares, ou materiais opacos, como o dióxido de titânio, que refletem a luz, denominados bloqueadores solares. As três classes de compostos químicos mais usados como filtro solar são o ácido para-aminobenzoico (PABA) e seus ésteres, as benzofenonas e os dibenzoilmetanos.

A maioria das formulações de filtro solar é criada para absorver luz ultravioleta no espectro B (UVB) de comprimento de onda na faixa entre 280 a 320 nm, responsável pela maior parte do eritema e das queimaduras associadas à exposição ao sol e ao bronzeamento. A exposição crônica à luz nesta faixa de ondas induz envelhecimento de pele e fotocarcinogênese. O ultravioleta na faixa mais longa UVA, entre 320 a 400 nm, também está associado a fotoenvelhecimento e câncer.

Entre as benzofenonas estão a oxibenzona, dioxibenzona e sulisobenzona. Esses compostos fornecem um espectro mais amplo de absorção entre 250 a 360 nm, mas sua efetividade na faixa do UVB é inferior à do PABA. Os dibenzoilmetanos incluem Parasol e Eusolex. Esses compostos absorvem comprimentos de onda no espectro do UVA, com absorção máxima em 360 nm. Entre os pacientes particularmente sensíveis ao espectro dos raios UVA estão aqueles com erupção polimorfa à luz, lúpus eritematoso cutâneo e fotossensibilidade induzida por fármaco. Nesses pacientes, os filtros solares contendo dibenzoilmetanos garantem melhor fotoproteção. O ecansule parece prover maior proteção contra UVA do que os dibenzoilmetanos e tem menor tendência à fotodegradação.

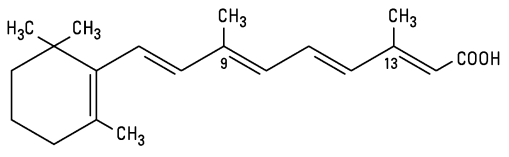
O fator de proteção solar (FPS) de um dado filtro solar é uma medida de sua efetividade na absorção de radiação ultravioleta eritrogênica. O fator é determinado medindo-se a dose mínima para produzir eritema com e sem o filtro solar em um grupo de indivíduos normais. O FPS é dado pela razão entre a dose mínima para eritema com filtro solar e sem filtro solar.

As normas recentemente atualizadas da FDA limitam o valor máximo para o FPS nos rótulos dos filtros solares a 50+, uma vez que não há dados suficientes que demonstrem que produtos com FPS acima de 50 produzam maior proteção aos usuários. Essas novas normas da FDA requerem que os filtros solares rotulados como de "amplo espectro" sejam aprovados em teste-padrão, comparando o grau de proteção contra radiação UVA em relação ao grau de proteção contra radiação UVB. Os filtros solares de amplo espectro com FPS 15 ou superior ajudam a proteger não apenas contra queimaduras de sol, mas também contra câncer de pele e fotoenvelhecimento precoce, quando utilizados de acordo com as instruções. Os filtros solares com FPS entre 2 e 14 estão autorizados a proclamar apenas prevenção de queimadura de sol. Além disso, os produtos que afirmem ser resistentes à água devem indicar se permanecem efetivos por 40 minutos ou por 80 minutos de natação ou de transpiração, com base em testes padronizados.

FORMULAÇÕES PARA ACNE

ÁCIDO RETINOICO E DERIVADOS

O ácido retinoico, também conhecido como *tretinoína* ou ácido retinoico total, é a forma ácida da vitamina A. É um produto efetivo para tratamento tópico da acne vulgar. Diversos análogos da vitamina A, como o ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína), mostraram-se efetivos em várias doenças dermatológicas quando administrados por via oral. O álcool da vitamina A é a forma fisiológica. O agente terapêutico tópico, **ácido retinoico**, é formado pela oxidação do grupo álcool, com todas as quatro ligações duplas na cadeia lateral na configuração *trans,* como mostrado a seguir.



Ácido retinoico

O ácido retinoico é insolúvel em água, mas solúvel em muitos solventes orgânicos. Quando aplicado topicamente, o ácido retinoico permanece principalmente na epiderme, e menos de 10% é absorvido para a circulação. A pequena quantidade absorvida após aplicações tópicas é metabolizada no fígado e excretada na bile e urina.

O ácido retinoico produz diversos efeitos sobre os tecidos epiteliais. Estabiliza lisossomos, aumenta a atividade da ácido ribonucleico polimerase, aumenta os níveis de prostaglandina

E_2, AMPc e GMPc, e a incorporação de timidina ao DNA. Sua ação na acne foi atribuída à redução da coesão entre as células da epiderme e ao aumento da renovação das células epidérmicas. Supõe-se que isso resulte em expulsão dos comedões abertos e em transformação de comedões fechados em abertos.

O ácido retinoico tópico é inicialmente aplicado em concentração suficiente para induzir eritema e descamação leves. A concentração e a frequência de aplicações podem ser reduzidas se houver irritação excessiva. A aplicação tópica de ácido retinoico deve ser feita apenas sobre a pele seca, com cuidado para evitar contato com os ângulos do nariz, olhos, boca e membranas mucosas. Nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento, comedões anteriormente não evidentes podem surgir, dando a impressão de agravamento da acne. Contudo, mantido o tratamento, as lesões irão desaparecer e, em 8 a 12 semanas, chegar-se-á à melhoria clínica ideal. Para pacientes mais sensíveis há uma formulação de liberação prolongada contendo microesferas de tretinoína liberando a medicação progressivamente.

Os efeitos da tretinoína produzindo ceratinização e descamação são benéficos para pacientes cuja pele apresenta lesões causadas pela luz. O uso prolongado de tretinoína estimula a síntese do colágeno dérmico, formação de novos vasos sanguíneos e espessamento da epiderme, o que reduz rugas e linhas de expressão. Cremes hidratantes especialmente formulados a 0,05% são vendidos com esse objetivo.

Os efeitos colaterais mais comuns do uso tópico do ácido retinoico são eritema e secura, que ocorrem nas primeiras semanas de uso, mas que se espera sejam resolvidos mantendo-se o tratamento. Estudos em animais sugerem que esse fármaco talvez aumente o potencial tumorigênico da radiação ultravioleta. Em vista disso, os pacientes em uso do ácido retinoico devem ser orientados a evitar ou reduzir a exposição ao sol e a utilizar filtro solar como proteção. É raro haver dermatite de contato produzida por ácido retinoico tópico.

O **adapaleno** é um derivado do ácido naftoico que se parece com o ácido retinoico em estrutura e efeitos. Encontra-se disponível para aplicação diária na forma de gel, creme ou loção a 0,1% e gel a 0,3%. Diferentemente da tretinoína, o adapaleno é fotoquimicamente estável e apresenta pequena redução de eficácia quando usado em associação com peróxido de benzoíla. O adapaleno produz menos irritação do que a tretinoína e é mais efetivo em pacientes com acne vulgar leve a moderada. O adapaleno também se encontra disponível em combinação fixa com o peróxido de benzoíla.

O **tazaroteno** é um retinoide acetilênico disponível na forma de gel ou creme a 0,1% para tratamento de acne facial leve a moderadamente grave. Nas mulheres em idade fértil, o tazaroteno somente deve ser usado após aconselhamento de métodos contraceptivos. Não se recomenda o uso de tazaroteno em gestantes.

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína é um retinoide sintético restrito ao uso oral para tratamento de acne cística grave que seja recalcitrante às terapias convencionais. O mecanismo de ação preciso da isotretinoína na acne cística não está esclarecido, embora pareça atuar inibindo a função e o reduzindo o tamanho das glândulas sebáceas. O fármaco é bem absorvido, extensivamente ligado a proteínas plasmáticas e tem meia-vida de eliminação de 10 a 20 horas.

A maioria dos pacientes com acne cística responde a 1 a 2 mg/kg fracionados em duas doses diárias durante 4 a 5 meses. Se a acne cística grave persistir seguindo após este tratamento inical após 2 meses, um segundo curso de tratamento pode ser iniciado. Os efeitos colaterais mais comuns são semelhantes aos da hipervitaminose A, com secura e prurido na pele e mucosas. Entre os efeitos colaterais menos comuns estão cefaleia, opacidade da córnea, pseudotumor cerebral, doença inflamatória intestinal, anorexia, alopecia e dor nos músculos e articulações. Tais efeitos são todos reversíveis com a suspensão do tratamento. Observou-se hiperostose esquelética em pacientes tratados com isotretinoína e fechamento prematuro das epífises em crianças que usaram o medicamento. Anormalidades lipídicas (triglicerídeos, lipoproteínas de alta densidade) são frequentes; sua importância clínica não foi determinada.

A teratogenicidade é um risco significativo para pacientes que usam isotretinoína; assim, as mulheres em idade fértil *devem* fazer uso de método contraceptivo efetivo no mínimo 1 mês antes, durante todo o período de tratamento e por um ou dois ciclos menstruais após a suspensão do medicamento. Além disso, a paciente *deve* ter um teste de gravidez negativo duas semanas antes de iniciar o tratamento que deve ser iniciado apenas do segundo ou terceiro dias da menstruação seguinte. Nos EUA, profissionais de saúde, farmacêuticos e pacientes devem utilizar o registro obrigatório iPLEDGE além do sistema de acompanhamento.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA

O peróxido de benzoíla é um agente tópico efetivo para o tratamento da acne vulgar. Penetra no estrato córneo ou nos orifícios foliculares e é metabolizado a ácido benzoico dentro da epiderme e da derme. Menos de 5% da dose aplicada é absorvida pela pele em um período de 8 horas. Postulou-se que o mecanismo de ação do peróxido de benzoíla na acne esteja relacionado com sua atividade antimicrobiana contra o *P. acnes*, além dos seus efeitos descamativos e comedolíticos.

Para reduzir a probabilidade de irritação, a aplicação deve se limitar a formulações com baixa concentração (2,5%), uma vez ao dia na primeira semana de tratamento com aumento da intensidade e da frequência caso o medicamento seja bem tolerado. As formulações em combinações fixas com peróxido de benzoíla a 5% e eritromicina-base a 3% ou clindamicina a 1%, e peróxido de benzoíla a 2,5% com clindamicina a 1,2% ou, ainda, com adapaleno a 0,1%, parecem mais efetivas do que cada agente isoladamente.

Em estudos experimentais, o peróxido de benzoíla mostrou-se um sensibilizante potente de contato, e este efeito colateral pode ocorrer em até 1% dos pacientes com acne. Deve-se ter cuidado para evitar contato com olhos e mucosas. O peróxido de benzoíla é um oxidante e raramente causa branqueamento do cabelo ou de tecidos coloridos.

ÁCIDO AZELAICO

O ácido azeláico é um ácido dicarboxílico saturado de cadeia linear efetivo no tratamento da acne vulgar e na acne rosácea. Seu mecanismo de ação não foi totalmente determinado, mas os estudos preliminares demonstraram atividade antimicrobiana para *P. acnes*, assim como efeitos inibitórios *in vitro* sobre a conversão de testosterona a di-hidrotestosterona. O tratamento é iniciado com uma aplicação diária de creme a 20% ou de gel

a 15% nas regiões afetadas por uma semana, e aplicações duas vezes por dia daí em diante. A maioria dos pacientes se queixa de irritação leve com hiperemia e secura da pele na primeira semana de tratamento. Observa-se melhoria clínica em 6 a 8 semanas de tratamento contínuo.

■ FÁRMACOS PARA PSORÍASE

ACITRETINA

A acitretina, um metabólito do retinoide aromático, etretinato, é bastante efetiva no tratamento de psoríase, especialmente das formas pustulosas. É administrada por via oral na dosagem de 25 a 50 mg/dia. Os efeitos adversos atribuídos à acitretina assemelham-se aos observados com a isotretinoína e lembram os da hipervitaminose A. Observa-se aumento do colesterol e dos triglicerídeos com a acitretina, e há relato de hepatotoxicidade com elevação das enzimas hepáticas. Nos estudos em animais, a acitretina mostrou-se mais teratogênica do que a isotretinoína, o que preocupa quando se considera seu longo período de eliminação (mais de 3 meses) após administração crônica. Nos casos em que há formação de etretinato por administração concomitante de acitretina e etanol, o etretinato pode ser encontrado no plasma e na gordura subcutânea durante muitos anos.

A acitretina não deve ser usada em gestantes ou em mulheres que possam engravidar durante o tratamento ou, ainda, a qualquer momento nos 3 anos seguintes à sua suspensão. O consumo de etanol deve ser estritamente proibido durante o tratamento com acitretina e nos 2 meses que se seguem ao final da terapia. Os pacientes não devem doar sangue durante o tratamento e nos 3 anos seguintes ao seu final.

TAZAROTENO

O tazaroteno é um pró-fármaco retinoide acetilênico tópico hidrolisado a sua forma ativa por uma esterase. O metabólito ativo, ácido tazarotênico, se liga a receptores do ácido retinoico e produz modificações da expressão gênica. O mecanismo de ação preciso na psoríase não é conhecido, mas talvez esteja relacionado com suas ações anti-inflamatória e antiproliferativa. O tazaroteno é absorvido por via percutânea, sendo possível atingir concentração sistêmica teratogênica caso aplicado a mais de 20% da área corporal total. As mulheres em idade fértil devem, portanto, ser avisadas sobre o risco antes de iniciarem o tratamento, assim como devem ser usadas medidas de controle da natalidade durante o curso da terapia.

Para o tratamento da psoríase, deve ser feita apenas uma aplicação por dia de gel a 0,05% ou a 0,1%, sem exceder 20% da área corporal total. Os efeitos adversos locais incluem queimação ou ardência (irritação sensitiva) e descamação, eritema e edema localizado da pele (dermatite irritativa). É possível haver potencialização da fotossensibilização do medicamento, e os pacientes devem ser alertados a reduzir a exposição ao sol e a usar filtro solar e roupas protetoras.

CALCIPOTRIENO E CALCITRIOL

O calcipotrieno é um derivado sintético da vitamina D_3 (disponível na forma de creme ou loção a 0,005%), efetivo no tratamento de psoríase vulgar em placa de intensidade moderada. Em geral, observa-se melhoria após duas semanas de tratamento, com melhoria contínua por até 8 semanas. Entretanto, menos de 10% dos pacientes apresentam desaparecimento total das lesões com uso apenas de calcipotrieno. Os efeitos adversos incluem queimação, prurido e irritação leve, com secura e eritema na região tratada. Deve-se ter cuidado para se evitar contato com a face, que pode causar irritação ocular. Encontra-se disponível uma pomada, combinando calcipotrieno e dipropionato de betametasona para uso uma vez ao dia. Essa associação é mais efetiva do que cada componente isoladamente e bem tolerada, com perfil de segurança semelhante ao do dipropionato de betametasona.

O calcitriol contém a 1,25-di-hidroxicolecalciferol, a forma hormonal ativa da vitamina D_3. A pomada com 3 mcg/g de calcitriol tem eficácia semelhante à da pomada de calcipotrieno a 0,005% no tratamento da psoríase em placa e é mais bem tolerada na região intertriginosa e em áreas sensíveis da pele. Nos ensaios clínicos, os dados sobre segurança comparando os efeitos adversos cutâneos e reações sistêmicas de calcitriol tópico e pomada de calcipotrieno foram semelhantes.

AGENTES BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos utilizados no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave são o modulador de células T (alefacepte), os inibidores do TNF-α (etanercepte, infliximabe e adalimumabe), além do inibidor de citosina (ustequinumabe). Os inibidores do TNF-α também foram discutidos nos Capítulos 36 e 55.

ALEFACEPTE

O alefacepte é uma proteína de fusão dimérica imunossupressora composta pela porção extracelular ligante de CD2 do antígeno 3 do leucócito humano funcional ligado à porção Fc da IgG_1 humana. O alefacepte interfere na ativação de linfócitos, que tem papel importante na fisiopatologia da psoríase, e produz redução dos subtipos CD2 de linfócitos T e na contagem total de CD4 e CD8 circulantes. A dosagem recomendada é 7,5 mg uma vez por semana, administrados em bolo intravenoso, ou 15 mg uma vez por semana em injeção intramuscular, em curso de 12 semanas de tratamento. Os pacientes devem ter a população de linfócitos CD4 monitorada semanalmente enquanto estiverem usando o alefacepte; a administração deve ser interrompida caso a contagem se mantenha abaixo de 250 células/μL por 1 mês. O alefacepte é um agente imunossupressor e não deve ser administrado a pacientes com infecção clinicamente significativa. Em razão da possibilidade de aumento no risco de malignidade, o medicamento não deve ser administrado a pacientes com história de malignidade sistêmica.

INIBIDORES DO TNF: ETANERCEPTE, INFLIXIMABE E ADALIMUMABE

O etanercepte é uma proteína de fusão dimérica composta de uma porção extracelular ligante do receptor do TNF humano ligada à porção Fc da IgG_1 humana. O etanercepte liga-se seletivamente ao TNF-α e β e bloqueia a interação com receptores

do TNF na superfície celular, com papel importante no processo inflamatório da placa psoriática. A posologia recomendada nos casos de psoríase é de 50 mg em injeção subcutânea administrada duas vezes por semana durante 3 meses, seguidos por dose de manutenção de 50 mg por semana.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG_1 composto por regiões humanas constantes e murinas variáveis. O infliximabe liga-se às formas solúvel e transmembrana do TNF-α e inibe a sua ligação com seus receptores. A posologia recomendada para o infliximabe é de 5 mg/kg administrados por infusão intravenosa, seguidos por doses semelhantes nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, a partir de então, a cada 8 semanas.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante IgG_1 que se liga especificamente ao TNF-α e bloqueia sua interação com os receptores específicos na superfície celular. A posologia recomendada para o adalimumabe no tratamento de psoríase é uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea seguida por 40 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial.

Foram relatadas infecções graves potencialmente letais, inclusive sepse e pneumonia, com o uso dos inibidores do TNF. Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco de tuberculose e testados para se verificar se a doença está latente antes de se iniciar o tratamento. Deve-se evitar o uso concomitante de outros fármacos imunossupressores. Em ensaios clínicos avaliando todos os agentes bloqueadores do TNF, foram observados mais casos de linfoma do que nos controles. Os pacientes com história de fototerapia prolongada devem ser monitorados quanto a cânceres de pele não melanoma.

USTEQUINUMABE

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano do tipo $IgG_1κ$ que se liga com altas afinidade e especificidade à interleucina-12 (IL-12) e à IL-23, inibindo as reações mediadas por células TH1 e TH17, envolvidas na patogênese da psoríase. O protocolo de tratamento recomendado é de 45 mg para os pacientes com menos de 100 kg e 90 mg para aqueles com peso acima de 100 kg, administrados inicialmente por via subcutânea, mantendo-se a mesma dose 4 semanas depois e, a seguir, uma dose a cada 12 semanas. Ocorreram reações alérgicas graves, como angioedema e anafilaxia, razão pela qual se deve ter cautela em pacientes que estejam realizando imunoterapia para alergia. É possível haver infecções graves, especialmente por micobactérias, e os pacientes devem ser investigados sobre tuberculose antes de se iniciar o tratamento. Vacinas com organismos vivos, inclusive bacilo de Calmette-Guérin (BCG), não devem ser administradas junto com o ustequinumabe. Houve relato de um caso de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR).

■ AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

A impressionante eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento de dermatoses inflamatórias foi percebida logo após a introdução da hidrocortisona em 1952. Atualmente, há diversos análogos disponíveis que oferecem muitas opções de potência, concentração e veículos. A efetividade terapêutica dos corticosteroides tópicos baseia-se principalmente em sua atividade anti-inflamatória. Ainda aguardamos esclarecimentos experimentais definitivos acerca dos efeitos dos corticosteroides sobre os mediadores endógenos. Os efeitos antimitóticos dos corticosteroides na epiderme humana talvez façam parte do mecanismo de ação na psoríase e em outras doenças dermatológicas associadas a aumento do *turnover* celular. A farmacologia geral desses agentes endócrinos foi discutida no Capítulo 39.

Química e farmacocinética

O glicocorticoide tópico original foi a hidrocortisona, o glicocorticoide natural produzido pelo córtex da suprarrenal. O derivado 9α-fluoro da hidrocortisona mostrou-se ativo para uso tópico, mas suas propriedades retentoras de sal o tornaram impróprio até mesmo para tal uso. A prednisolona e a metilprednisolona são tão ativas topicamente quanto a hidrocortisona (Tabela 61-2). Os esteroides 9α-fluorados dexametasona e betametasona não apresentaram qualquer vantagem sobre a hidrocortisona. Entretanto, triancinolona e fluocinolona, derivados acetonida dos esteroides fluorados, apresentam eficácia com vantagem distinta para tratamento tópico. De forma semelhante, a betametasona não é muito ativa topicamente, mas com a ligação de um valerato com cadeia de cinco carbonos na hidroxila de posição 17 resulta em um composto 300 vezes mais ativo do que a hidrocortisona para uso tópico. A fluocinonida é um derivado com acetato na posição 21 da fluocinolona acetonida; a adição do acetato na posição 21 aumenta a atividade tópica em cerca de cinco vezes. Não há necessidade de fluoração do corticoide para se aumentar a potência.

Após a aplicação à pele normal, a absorção dos corticoides é mínima; por exemplo, aproximadamente 1% da dose de solução de hidrocortisona aplicada à face ventral do antebraço é absorvida. A oclusão a longo prazo com filme impermeável, como um envoltório plástico, é um método efetivo para aumentar a penetração, permitindo o incremento de dez vezes na absorção. Há variações anatômicas regionais notáveis na penetração do corticosteroides. Comparada à absorção no antebraço, a hidrocortisona é absorvida 0,14 vezes mais no arco plantar do pé 0,83 na palma da mão e 3,5 no couro cabeludo, 6 vezes mais na região da fronte, 9 na pele vulvar e 42 na pele do saco escrotal. A penetração aumenta várias vezes na pele inflamada da dermatite atópica; em doenças esfoliativas graves, como a psoríase eritrodérmica, parece haver redução das barreiras à penetração.

Estudos experimentais sobre a absorção percutânea de hidrocortisona não revelaram aumento significativo na absorção quando o fármaco é aplicado de forma repetitiva, e uma aplicação diária parece efetiva na maioria dos casos. As pomadas parecem produzir maior atividade do corticosteroide do que veículos como cremes ou loções. O aumento na concentração de corticosteroides aumenta a absorção, mas de forma proporcional. Por exemplo, aproximadamente 1% de solução de hidrocortisona a 0,25% é absorvido no antebraço. O aumento em 10 vezes na concentração causa aumento de apenas 4 vezes na absorção. A solubilidade do corticosteroides no veículo é um determinante importante para a absorção percutânea de corticosteroides tópico. Observa-se aumento acentuado da eficácia quando usados veículos ideais, como demonstrado com as novas formulações de dipropionato de betametasona e diacetato de diflorasona.

TABELA 61-2 Eficácia relativa de alguns corticosteroides tópicos em diversas formulações

Concentração nas preparações comumente usadas	Fármaco
Eficácia mínima	
0,25-2,5%	Hidrocortisona
0,25%	Acetato de metilprednisolona
0,1%	Dexametasona[1]
1,0%	Acetato de metilprednisolona
0,5%	Prednisolona
0,2%	Betametasona[1]
Baixa eficácia	
0,01%	Acetonido de fluocinolona[1] (Synalar)
0,01%	Valerato de betametasona[1] (Valisone)
0,025%	Fluormetolona[1]
0,05%	Dipropionato de alclometasona
0,025%	Acetonido de triancinolona[1]
0,1%	Pivalato de clocortolona[1]
0,03%	Pivalato de flumetasona[1]
Eficácia intermediária	
0,2%	Valerato de hidrocortisona
0,1%	Furoato de mometasona
0,1%	Butirato de hidrocortisona
0,1%	Probutato de hidrocortisona
0,025%	Benzoato de betametasona[1]
0,025%	Flurandrenolida[1]
0,1%	Valerato de betametasona[1]
0,1%	Prednicarbato
Eficácia intermediária (*continuação*)	
0,05%	Propionato de fluticasona
0,05%	Desonida
0,025%	Halcinonida[1]
0,05%	Desoximetasona[1]
0,05%	Flurandrenolida[1]
0,1%	Acetonido de triancinolona[1]
0,025%	Acetonido de fluocinolona[1]
Alta eficácia	
0,05%	Fluocinonida[1]
0,05%	Dipropionato de betametasona[1]
0,1%	Ancinonida[1]
0,25%	Desoximetasona[1]
0,5%	Acetonido de triancinolona[1]
0,2%	Acetonido de fluocinolona[1]
0,05%	Diacetato de diflorasona[1]
0,1%	Halcinonida[1]
Eficácia máxima	
0,05%	Betametasona dipropionato em veículo otimizado[1]
0,05%	Diacetato de diflorasona[1] em veículo otimizado
0,05%	Propionato de halobetasol[1]
0,05%	Propionato de clobetasol[1]

[1] Corticosteroides fluorados.

A Tabela 61-2 agrupa as formulações de corticoides de acordo com sua eficácia relativa aproximada. A Tabela 61-3 lista as principais doenças dermatológicas na ordem de sua responsividade a esses fármacos. No primeiro grupo de doenças, corticosteroides de eficácia baixa a média com frequência produzem remissão clínica. No segundo grupo, geralmente há necessidade de preparações de alta eficácia, terapia oclusiva, ou ambas. Uma vez obtida a remissão, todos os esforços devem ser envidados para se manter a melhoria com corticosteroide de baixa eficácia.

A penetração limitada dos corticosteroides tópicos pode ser sobrepujada em determinadas circunstâncias clínicas pela injeção intralesional de corticosteroides relativamente insolúveis, como acetonido de triancinolona, diacetato de triancinolona, hexacetonido de triancinolona e acetato-fosfato de betametasona. Quando esses agentes são injetados dentro da lesão, quantidades mensuráveis permanecem no local e são gradualmente liberadas ao longo de 3 a 4 semanas. Essa forma de tratamento com frequência é efetiva nas lesões listadas na Tabela 61-3, que geralmente não apresentam resposta ao uso tópico de corticoides. A dose dos sais de triancinolona deve ser limitada a 1 mg por local de tratamento, ou seja, 0,1 mL de suspensão com 10 mg/mL, para se reduzir a incidência de atrofia local (ver adiante).

Efeitos adversos

Todos os corticosteroides tópicos absorvíveis têm potencial de supressão do eixo hipófise-suprarrenal (ver Capítulo 39). Embora a maioria dos pacientes com supressão do eixo hipófise-suprarrenal apresente apenas alteração laboratorial, é possível haver casos de supressão grave da reação ao estresse. É possível haver síndrome de Cushing como resultado do uso prolongado de corticosteroides tópicos em grande quantidade. A aplicação de corticosteroides potentes a grandes áreas do corpo por períodos prolongados, com ou sem oclusão, aumenta a probabilidade de efeitos sistêmicos. Em crianças, poucos desses fatores são necessários para que haja sintomas adversos sistêmicos, e o retardo no crescimento é uma preocupação específica na população pediátrica.

TABELA 61-3 Distúrbios dermatológicos que respondem a corticosteroides tópicos distribuídos segundo a ordem de sensibilidade

Muito responsios
Dermatite atópica
Dermatite seborreica
Líquen simples crônico
Prurido anal
Fase tardia de dermatite de contato alérgica
Fase tardia de dermatite irritativa
Dermatite eczematosa numular
Dermatite de estase
Psoríase, especialmente em genitália e face
Menos responsivos
Lúpus eritematoso discoide
Psoríase de palmas das mãos e plantas do pé
Necrobiose lipoídica do diabetes
Sarcoidose
Líquen estriado
Pênfigo
Pênfigo benigno familiar
Vitiligo
Granuloma anular
Minimamente responsivos: necessidade de injeção intralesional
Queloide
Cicatriz hipertrófica
Líquen plano hipertrófico
Alopecia areata
Acne cística
Prurigo nodular
Condrodermatite nodular crônica da hélice

Entre os efeitos colaterais locais dos corticosteroides tópicos estão os seguintes: atrofia, que pode se apresentar como pele com aspecto achatado, brilhante, com frequência enrugado "em papel de cigarro" com telangiectasias proeminentes e tendência a evolução com púrpura e equimoses; rosácea por corticoide, com eritema persistente, telangiectasias, pústulas e pápulas com distribuição na região central da face; dermatite perioral, acne por corticoide, infecções cutâneas, hipopigmentação, hipertricose; aumento da pressão intraocular; dermatite de contato alérgica. Esta última pode ser confirmada por teste cutâneo com altas concentrações de corticosteroides, por exemplo, a 1% em vaselina, porque os corticosteroides tópicos não são irritantes. A triagem quanto à dermatite de contato alérgica é feita com pivalato de tixocortol, budenosida e valerato ou butirato de hidrocortisona. Os corticosteroides tópicos estão contraindicados em pacientes com hipersensibilidade a essas substâncias. Alguns indivíduos sensibilizados desenvolvem exantema generalizado quando recebem doses de hormônio adrenocorticotrópico ou prednisona oral.

COMPOSTOS DE ALCATRÃO

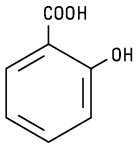
As formulações a base em alcatrão são usadas principalmente no tratamento de psoríase, dermatite e líquen simples crônico. Os constituintes fenólicos dotam esses compostos de ação antipruriginosa, tornando-os particularmente valiosos no tratamento de dermatite crônica com liquenificação. Nos casos de dermatite aguda com vesículas e secreção, é possível haver irritação até mesmo com formulações fracas de alcatrão, que devem ser evitadas. Contudo, nos estágios subagudo e crônico de dermatite e psoríase, essas formulações são muito úteis e se oferecem como alternativas aos corticosteroides tópicos.

A reação adversa mais comum ao uso do alcatrão de hulha é uma foliculite irritativa, com necessidade de suspensão do tratamento nas regiões afetadas por 3 a 5 dias. Também podem ocorrer fotoirritação e dermatite de contato alérgica. As formulações com alcatrão devem ser evitadas naqueles pacientes que demonstram sensibilidade à substância.

■ AGENTES QUERATOLÍTICOS E DESTRUTIVOS

ÁCIDO SALICÍLICO

O ácido salicílico tem sido bastante usado em terapia dermatológica como agente queratolítico. O mecanismo por meio do qual o fármaco produz seus efeitos queratolíticos e outros efeitos terapêuticos não está bem compreendido. O fármaco talvez solubilize proteínas na superfície celular que mantêm o estrato córneo intacto, produzindo, assim, descamação de restos ceratóticos. O ácido salicílico é queratolítico em concentrações entre 3 e 6%. Em concentrações acima de 6%, é capaz de destruir tecidos.



Ácido salicílico

Há relatos de salicilismo e morte após aplicação tópica. Em um adulto, 1g de ácido salicílico a 6% aplicado topicamente aumentará em não mais de 0,5 mg/dL a concentração sérica de salicilato; o limiar de toxicidade é 30 a 50 mg/dL. Podem ocorrer níveis séricos mais altos em crianças, que, portanto, correm mais risco de salicilismo. Nos casos de intoxicação grave, a hemodiálise é o tratamento preferencial (ver Capítulo 58). É prudente limitar a quantidade total de ácido salicílico aplicado e a frequência de aplicação. Podem ocorrer reações urticariformes e anafilática, além de eritema multiforme em pacientes alérgicos a salicilatos. O uso tópico pode estar associado a irritação local em inflamações agudas e até mesmo ulceração com o uso em altas concentrações. Deve-se ter cuidado especial ao se usar o fármaco

nos membros de pacientes com diabetes melito ou doença vascular periférica.

PROPILENOGLICOL

O propilenoglicol é bastante usado em formulações tópicas por ser um veículo excelente para compostos orgânicos. Tem sido usado isoladamente como agente queratolítico em concentrações entre 40 e 70%, com oclusão plástica ou em gel com ácido salicílico a 6%.

Quantidades mínimas da dose aplicada topicamente são absorvidas pelo estrato córneo normal. O propilenoglicol absorvido por via percutânea é oxidado no fígado a ácido láctico e pirúvico, com utilização subsequente no metabolismo geral do organismo. Aproximadamente 12 a 45% do agente absorvido são excretados inalterados na urina.

O propilenoglicol é um queratolítico efetivo na remoção de fragmentos hiperceratóticos. Também é um umectante efetivo e aumenta a proporção de água no estrato córneo. Suas características higroscópicas ajudam-no a produzir um gradiente osmótico no estrato córneo e, assim, maior hidratação das camadas mais externas, retirando água das camadas mais internas da pele.

O propilenoglicol é aplicado sob oclusão por polietileno ou com ácido salicílico a 6% para tratamento de ictiose, ceratodermias palmar e plantar, psoríase, pitiríase rubra pilar, ceratose pilar e líquen plano hipertrófico.

Em concentrações acima de 10%, o propilenoglicol pode ter efeito irritativo em alguns pacientes; aqueles com dermatite eczematosa talvez sejam mais sensíveis. É possível haver dermatite de contato alérgica com o propilenoglicol, e recomenda-se solução aquosa a 4% de propilenoglicol para teste cutâneo.

UREIA

A ureia preparada na forma de creme ou de pomada tem efeito amaciante e hidratante sobre o estrato córneo. Torna cremes e loções menos oleosos, e essa propriedade tem sido usada em fórmulas dermatológicas para reduzir a sensação de oleosidade que de outra forma as tornaria desagradáveis. Trata-se de pó branco cristalino com odor ligeiro de amônia quando umedecido.

A ureia é absorvida por via percutânea, embora em quantidade mínima. Distribui-se predominantemente no espaço extracelular e é excretada na urina. A ureia é um produto natural do metabolismo, e não há possibilidade de toxicidade sistêmica com a aplicação tópica.

A ureia aumenta o conteúdo de água no estrato córneo, presumivelmente como resultado de características higroscópicas dessa molécula de ocorrência natural. A ureia também é queratolítica. O mecanismo de ação parece envolver alterações na pré-ceratina e na ceratina, levando a aumento da solubilização. Além disso, a ureia é capaz de quebrar ligações de hidrogênio que mantêm intacto o estrato córneo.

Como umectante, a ureia é usada em concentrações entre 2 e 20% na forma de creme ou loção. Como agente queratolítico, é usada a 20% em doença scomo ictiose vulgar, hiperceratose de palmas das mãos e solas dos pés, xerose e ceratose pilar. A ureia tem sido usada em concentrações entre 30 e 50% aplicada à lâmina ungueal para amolecimento da unha antes de avulsão.

RESINA PODOFÍLICA E PODOFILOX

A resina do *podofilo*, um extrato alcoólico de *Podophyllum peltatum*, também conhecida como raiz de mandrágora ou maçã de maio é usada no tratamento do condiloma acuminado e outras verrugas. É uma mistura do podofilotoxina, peltatina-α e β, desoxipodofilotoxina, di-hidropodofilotoxina e outros compostos. É solúvel em álcool, éter, clorofórmio e no composto tintura de benjoim.

A absorção percutânea da resina de podofilo ocorre, particularmente nas áreas intertriginosas e quando aplicada em grandes condilomas úmidos. É lipossolúvel e, portanto, distribuída em todo o organismo, inclusive no sistema nervoso central.

A principal utilidade da resina de podofilo é no tratamento do condiloma acuminado. A podofilotoxina e seus derivados são agentes citotóxicos ativos com afinidade específica com a proteína dos microtúbulos do fuso mitótico. A formação normal do fuso é impedida, e a mitose, suspensa na metáfase. Para o tratamento do condiloma acuminado, recomenda-se a concentração de 25% da resina de podofilo em tintura de benjoim. A aplicação deve ser restrita às verrugas, para limitar a quantidade total de medicamento usada e para evitar que haja erosão intensa nos tecidos adjacentes. Ao tratar casos com condilomas volumosos, é prudente limitar a aplicação a seções da área afetada para reduzir a absorção sistêmica. O paciente deve ser orientado a remover a formulação 2 a 3 horas após a aplicação, uma vez que a reação irritativa varia. Dependendo da reação individual, este período poderá ser estendido a 6 ou 8 horas nas aplicações subsequentes. Se com três a cinco aplicações não se tiver obtido resolução significativa, deve-se considerar outros métodos de tratamento.

Os sintomas tóxicos associados a aplicações muito amplas incluem náuseas, vômitos, alterações sensoriais, fraqueza muscular, neuropatia com redução dos reflexos tendíneos, coma, podendo chegar a morte. A irritação local é comum, e o contato inadvertido com os olhos pode causar conjuntivite grave. A utilização durante a gravidez está contraindicada, tendo em vista os possíveis efeitos citotóxicos sobre o feto.

A podofilotoxina pura (podofilox) está aprovada para uso em solução ou gel a 5% para aplicação pelo próprio paciente no tratamento de condiloma genital. Sua baixa concentração reduz significativamente o risco de toxicidade sistêmica. A maioria dos homens com verrugas no pênis pode ser tratada com menos de 70 μL por aplicação. Nesta dosagem, o podofilo não é rotineiramente detectado no soro. O tratamento é autoadministrado em ciclos de aplicações duas vezes ao dia por 3 dias consecutivos, seguidos por 4 dias sem tratamento. Entre os efeitos adversos locais estão inflamação, erosão, dor em queimação e prurido.

SINECATEQUINAS

A pomada de sinecatequina a 15% é um produto fitoterápico de uma fração parcialmente purificada do extrato em água de folhas do chá verde (*Camellia sinensis*) contendo um conjunto de catequinas. A pomada de sinecatequina é indicada para tratamento tópico de verrugas genitais e perianais externas em pacientes imunocompetentes com 18 anos ou mais. O mecanismo de ação é desconhecido. A pomada deve ser aplicada

três vezes ao dia às verrugas até seu total desaparecimento, sem que ultrapasse 16 semanas de tratamento.

FLUORURACILA

A fluoruracila é um antimetabólito pirimidínico fluorado semelhante à uracila, com um átomo de flúor substituindo um grupo metila na posição 5. Sua farmacologia sistêmica foi descrita no Capítulo 54. A fluoruracila é usada topicamente para o tratamento de ceratose actínica múltipla.

Cerca de 6% da dose aplicada topicamente são absorvidos — uma quantidade insuficiente para produzir efeitos colaterais sistêmicos. A maior parte do fármaco absorvido é metabolizada e excretada na forma de dióxido de carbono, ureia e α-fluoro-β-alanina. Uma pequena porcentagem é eliminada inalterada na urina. A fluoruracila inibe a atividade de timidilato-sintetase, interferindo na síntese de DNA e, em menor extensão, de RNA. Esses efeitos são mais acentuados em células atípicas com proliferação rápida.

A fluoruracila encontra-se disponível em múltiplas formulações nas concentrações 0,5%, 1%, 2% e 5%. A resposta ao tratamento inicia-se com eritema e evolui com vesículas, erosão, ulceração superficial, necrose e, finalmente, reepitelização. O tratamento com fluoruracila deve ser mantido até que a reação inflamatória atinja os estágios de ulceração e necrose, geralmente após 3 a 4 semanas, quando as aplicações são suspensas. O processo de cicatrização persiste por 1 a 2 meses após a suspensão das aplicações. As reações adversas locais podem incluir dor, prurido, queimação, sensibilidade à palpação e hiperpigmentação pós-inflamatória residual. A exposição excessiva à luz do sol durante o tratamento pode aumentar a intensidade da reação, razão pela qual deve ser evitada. Há relatos de dermatite de contato alérgica decorrente da fluoruracila, e seu uso está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Uma formulação em gel a 3% do anti-inflamatório não esteroide diclofenaco para uso tópico demonstrou efetividade moderada no tratamento de ceratose actínica. O mecanismo de ação é desconhecido. Assim como com outros AINEs, podem ocorrer reações anafilactoides em decorrência do diclofenaco, que deve ser usado com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 36).

ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO

O ácido aminolevulínico (AAL) é um precursor endógeno de metabólitos fotossensibilizantes da porfirina. Quando se administra AAL exógeno à célula por meio de aplicação tópica, há acúmulo de protoporfirina IX (PpIX) na célula. Quando exposta a luz com comprimento de onda e energia apropriados, a PpIX acumulada produz uma reação fotodinâmica que resulta na formação de superóxido e radicais hidroxila citotóxicos. A fotossensibilização da ceratose actínica usando AAL e terapia fotodinâmica com luz azul (BLU-U) é base da fototerapia.

O tratamento consiste em aplicação do AAL em solução tópica a 20% a cada ceratose actínica seguida por iluminação fotodinâmica com luz azul 14 a 18 horas mais tarde. Durante o período de exposição à luz, é possível haver queimação ou ardência transitórias no local tratado. Os pacientes *devem* evitar exposição à luz solar ou artificial intensa no mínimo por 40 horas após a aplicação de AAL. Haverá eritema, edema e crostas nas lesões de ceratose actínica com resolução gradual ao longo de 3 a 4 semanas. É possível haver dermatite de contato alérgica ao éster metílico.

■ AGENTES ANTIPRURIGINOSOS

DOXEPINA

Com o uso tópico de creme de cloridrato de doxepina a 5%, é possível obter efeito antipruriginoso significativo em casos de dermatite atópica ou líquen simples crônico. O mecanismo exato de ação é desconhecido, mas talvez esteja relacionado com a potente propriedade antagonista de receptores H_1 e H_2 dos compostos tricíclicos dibenzoxepinas. A absorção percutânea é variável e pode resultar em sonolência significativa. Em vista dos efeitos anticolinérgicos da doxepina, seu uso tópico está contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não tratado ou tendência a retenção urinária.

Níveis plasmáticos de doxepina semelhantes aos atingidos com tratamento oral podem ser obtidos com aplicação tópica; é possível haver as interações medicamentosas associadas aos antidepressivos tricíclicos. Portanto, os inibidores da monoaminoxidase devem ser suspensos no mínimo duas semanas antes de se iniciar a aplicação de creme de doxepina. A aplicação tópica do creme deve ser feita 4 vezes por dia por até 8 dias. A segurança e a eficácia do uso crônico não foram estabelecidas. Entre os efeitos adversos estão queimação e ardência intensas no local tratado com possível necessidade de suspensão das aplicações em alguns pacientes. Dermatite de contato alérgica parece frequente, e os pacientes devem ser acompanhados, buscando-se por sintomas de hipersensibilidade.

PRAMOXINA

O cloridrato de pramoxina é um anestésico tópico com o qual se obtém alívio temporário do prurido associado à dermatose eczematosa leve. A pramoxina está disponível na forma de creme, loção ou gel a 1% e em associação com acetato de hidrocortisona. A aplicação na região afetada duas a quatro vezes ao dia proporciona alívio a curto prazo do prurido. Os efeitos colaterais locais incluem queimação e ardência transitórias. Deve-se ter cuidado para se evitar contato com os olhos.

■ AGENTES TRICOGÊNICOS E ANTITRICOGÊNICOS

MINOXIDIL

O minoxidil tópico é efetivo na reversão da miniaturização capilar terminal do couro cabeludo associada à alopecia

androgênica. A alopecia no vértice é mais responsiva do que a frontal. O mecanismo de ação do minoxidil sobre os folículos pilosos é desconhecido. Estudos de aplicação crônica demonstraram que o efeito do fármaco não é permanente, e a interrupção do tratamento leva à perda de cabelo em 4 a 6 meses. A absorção percutânea do minoxidil no couro cabeludo normal é mínima, mas em pacientes cardíacos os possíveis efeitos sistêmicos sobre a pressão arterial (ver Capítulo 11) devem ser monitorados.

FINASTERIDA

A finasterida é um inibidor da 5α-redutase que bloqueia a conversão de testosterona a di-hidrotestosterona (ver Capítulo 40), o androgênio responsável pela alopecia androgênica em homens geneticamente predispostos. A finasterida oral, 1 mg/dia, promove crescimento capilar e previne queda de cabelo em uma proporção significativa de homens com alopecia androgênica. Há necessidade de tratamento pelo período mínimo de 3 a 6 meses para se perceber aumento do crescimento capilar ou para se prevenir queda adicional. É necessário tratamento continuado para se manter o benefício. Entre os efeitos adversos relatados estão redução da libido, distúrbios da ejaculação e disfunção erétil que se resolvem na maioria dos pacientes que persistem no tratamento e em todos aqueles que suspendem a finasterida.

Não há dados que corroborem o uso de finasterida em mulheres com alopecia androgênica. As gestantes não devem se expor à finasterida, seja para uso, seja para manuseio de comprimidos esmagados, em razão do risco de hipospádia em fetos masculinos.

BIMATOPROSTA

A bimatoprosta é um análogo da prostaglandina que se encontra disponível em solução oftálmica a 0,03% para o tratamento de hipotricose dos cílios. O mecanismo de ação é desconhecido. O tratamento consiste em aplicações noturnas na pele da margem palpebral superior na base dos cílios utilizando-se um aplicador descartável específico para cada pálpebra. As lentes de contato devem ser removidas antes de sua aplicação. Os efeitos colaterais incluem prurido, hiperemia conjuntival, pigmentação da pele e eritema das pálpebras. Embora não haja relato de escurecimento da íris com aplicação restrita à pele na pálpebra superior, observou-se pigmentação castanha da íris, provavelmente permanente, quando a solução oftálmica de bimatoprosta foi instilada dentro do olho.

EFLORNITINA

A eflornitina é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, enzima que catalisa a etapa limitadora da velocidade da biossíntese de poliaminas. As poliaminas são necessárias para a divisão e diferenciação celular, e a inibição da ornitina descarboxilase afeta a velocidade de crescimento capilar. Demonstrou-se que a eflornitina tópica é efetiva na redução de pelos faciais em aproximadamente 30% das mulheres quando aplicada duas vezes ao dia durante 6 meses. Observou-se retorno do crescimento capilar aos níveis pré-tratamento 8 semanas após sua suspensão. Entre os efeitos adversos locais estão ardência, queimação e foliculite.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

A **alitretinoína** é uma formulação tópica para o ácido 9-*cis*-retinoico aprovada para o tratamento de lesões cutâneas em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado com Aids. As reações locais podem incluir eritema intenso, edema e vesículas com necessidade de interrupção do tratamento. Os pacientes tratados com alitretinoína não devem usar concomitantemente produtos com DEET, um componente comum nos produtos repelentes de insetos.

O **bexaroteno** é um membro da subclasse dos retinoides que se liga e ativa seletivamente os receptores retinoides X. Encontra-se disponível para administração oral ou em gel de uso tópico para o tratamento de linfoma cutâneo de células T. A teratogenicidade é um risco significativo do tratamento tanto tópico quanto oral, e as mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento e no mínimo por 1 mês após a suspensão do fármaco. O bexaroteno pode aumentar os níveis de triglicerídeos e do colesterol; portanto, os lipídeos devem ser monitorados durante o tratamento.

O **vorinostate** e a **romidepsina** são inibidores da histona-deacetilase aprovados para o tratamento de linfoma cutâneo de células T em pacientes com doença progressiva, persistente ou recorrente após tratamento sistêmico. Entre os efeitos colaterais estão trombocitopenia, anemia e distúrbios gastrintestinais. Embolia pulmonar, uma complicação relatada com o uso de vorinostate, até o momento não foi associada ao uso de romidepsina.

AGENTES ANTISSEBORREICOS

A Tabela 61-4 lista as formulações tópicas para o tratamento da dermatite seborreica. Sua eficácia é variável, e nos casos mais graves pode haver necessidade de tratamento concomitante com corticosteroides tópicos.

TABELA 61-4 Agentes antisseborreicos

Ingrediente ativo
Espuma de valerato de betametasona
Xampu de clorexidina
Xampu de alcatrão de hulha
Xampu de acetonido de fluocinolona
Xampu e gel de cetoconazol
Xampu de sulfato de selênio
Xampu de piritionato de zinco

■ MISCELÂNEA

Alguns fármacos usados primariamente para outras condições também podem ser usados por via oral no tratamento de doenças dermatológicas. Algumas dessas formulações estão listadas na Tabela 61-5.

REFERÊNCIAS

Agentes anti-inflamatórios

Brazzini B, Pimpinelli N: New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol 2002;3:47.

Surber C, Maibach HI: *Topical Corticosteroids*. Karger, 1994.

Williams JD, Griffiths CE: Cytokine blocking agents in dermatology. Clin Exp Dermatol 2002;27:585.

Agentes que afetam a pigmentação

Levitt J: The safety of hydroquinone. J Am Acad Dermatol 2007;57:854.

Stolk LML, Siddiqui AH: Biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacology of psoralens. Gen Pharmacol 1988;19:649.

Agentes queratolíticos e destrutivos

Roenigk H, Maibach HI (editors): *Psoriasis*, 3rd ed. Marcel Dekker, 1998.

Ectoparasiticidas

Elgart ML: A risk-benefit assessment of agents used in the treatment of scabies. Drug Saf 1996;14:386.

Fármacos antibacterianos, antifúngicos e antivirais

Aly R, Beutner K, Maibach HI: *Cutaneous Microbiology*. Marcel Dekker, 1996.

James WD: Clinical practice. Acne. N Engl J Med 2005;352:1463.

McClellan KJ et al.: Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. Drugs 1999;58:179.

Gerais

Bronaugh R, Maibach HI: Percutaneous Penetration: *Principles and Practices*, 4th ed. Taylor & Francis, 2005.

Wakelin S, Maibach HI: *Systemic Drugs in Dermatology*. Manson, 2004.

Wolverton S: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Saunders, 2007.

Retinoides e outras preparações para acne

Leyden JJ: Topical treatment of acne vulgaris: Retinoids and cutaneous irritation. J Am Acad Dermatol 1998;38:S1.

Shalita AR et al.: Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Cutis 1999;63:349.

Thami GP, Sarkar R: Coal tar: Past, present and future. Clin Exp Dermatol 2002;27:99.

Weinstein GD et al.: Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. Arch Dermatol 1991;127:659.

TABELA 61-5 Miscelânea de medicamentos e quadros dermatológicos em que são usados

Fármaco ou grupo	Quadros	Comentário
Alitretinoína	Sarcoma de Kaposi relacionado com Aids	Ver também Capítulo 49
Anti-histamínicos	Prurido (qualquer causa), urticária	Ver também Capítulo 16
Antimaláricos	Lúpus eritematoso, fotossensibilização	Ver também Capítulo 36
Antimetabólitos	Psoríase, pênfigo, penfigoide	Ver também Capítulo 54
Becaplermina	Úlcera neuropática do diabetes	Ver também Capítulo 41
Bexaroteno	Linfoma cutâneo de células T	Ver também Capítulo 54
Corticosteroides	Pênfigo, penfigoide, lúpus eritematoso, dermatose de contato alérgica, e algumas outras dermatoses	Ver também Capítulo 39
Ciclosporina	Psoríase	Ver também Capítulo 55
Dapsona	Dermatite herpetiforme, eritema elevado *diutinum*, penfigoide, lúpus eritematoso bolhoso	Ver também Capítulo 47
Denileucina diftitox	Linfoma cutâneo de células T	Ver também Capítulo 54
Drospirenona/etinilestradiol	Acne moderada no sexo feminino	Ver também Capítulo 39
Interferona	Melanoma, verrugas virais	Ver também Capítulo 55
Micofenolato mofetila	Doença bolhosa	Ver também Capítulo 55
Romidepsina	Linfoma cutâneo de células T	Ver também Capítulo 54
Talidomida	Eritema nodoso da hanseníase	Ver também Capítulos 47 e 55
Vorinostate	Linfoma cutâneo de células T	Ver também Capítulo 54

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O tratamento inicial com duas aplicações diárias de um corticosteroide tópico de potência média e uma aplicação diária de calcipotrieno ou calcitriol deve manter a psoríase localizada da paciente sob controle. Deve-se iniciar tratamento com xampu de alcatrão como auxiliar na psoríase do couro cabeludo, associado a uma aplicação noturna de solução de corticosteroide nas placas recalcitrantes.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Fármacos usados no tratamento de doenças gastrintestinais

CAPÍTULO 62

Kenneth R. McQuaid, M.D.

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 21 anos de idade procura atendimento médico, acompanhada dos pais para, discutir as opções de tratamento da doença de Crohn. A paciente foi diagnosticada há 2 anos, e, com base na colonoscopia e na radiografia do intestino delgado, foi confirmado o comprometimento do íleo terminal e da parte proximal do colo. A paciente foi inicialmente tratada com mesalazina (mesalamina) e budesonida com resposta satisfatória; entretanto, nesses últimos 2 meses, sofreu recidiva dos sintomas. Está com queixas de fadiga, cólica, dor abdominal e diarreia não sanguinolenta com até 10 evacuações por dia, tendo perdido 6,80 kg de peso.

A paciente não apresenta nenhuma outra história clínica ou cirúrgica significativa. As medicações atuais consistem em mesalazina, 2,4 g/dia, e budesonida, 9 mg/dia. Ela está magra e com aparência cansada. O exame abdominal revela sensibilidade dolorosa à palpação sem defesa no quadrante inferior direito; não há massas palpáveis. No exame perianal, não há sensibilidade dolorosa à palpação, nem fissuras ou fístulas. Os exames laboratoriais são notáveis pela presença de anemia e níveis elevados de proteína C reativa. Quais as opções para o controle imediato dos sintomas e da doença? Quais as opções de tratamento a longo prazo?

INTRODUÇÃO

Muitos dos grupos de fármacos discutidos em outros capítulos deste livro têm aplicações importantes no tratamento de doenças do trato gastrintestinal e de outros órgãos. Outros grupos são utilizados quase exclusivamente pelos seus efeitos sobre o trato gastrintestinal, e esses fármacos são discutidos a seguir, de acordo com seus usos terapêuticos.

■ FÁRMACOS USADOS NAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

As doenças ácido-pépticas incluem o refluxo gastresofágico, a úlcera péptica (gástrica e duodenal) e a lesão da mucosa relacionada com estresse. Em todas essas afecções, surgem erosões ou ulceração da mucosa quando os efeitos cáusticos dos fatores agressivos (ácido, pepsina, bile) sobrepujam os fatores de defesa da mucosa gastrintestinal (secreção de muco e de bicarbonato, prostaglandinas, fluxo sanguíneo e processos de restauração e regeneração após lesão celular). Mais de 90% das úlceras pépticas decorrem da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* ou do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos podem ser divididos em duas classes: fármacos que reduzem a acidez intragástrica e fármacos que promovem a defesa da mucosa.

FÁRMACOS QUE REDUZEM A ACIDEZ INTRAGÁSTRICA

FISIOLOGIA DA SECREÇÃO ÁCIDA

A célula parietal contém receptores de gastrina (CCK-B), histamina (H_2) e acetilcolina (muscarínicos, M_3) (Figura 62-1). Quando a acetilcolina (dos nervos pós-ganglionares vagais) ou a gastrina (liberada das células G do antro no sangue) ligam-se aos receptores das células parietais, provocam aumento do cálcio citosólico, o qual, por sua vez, estimula as proteinocinases que promovem a secreção de ácido a partir de uma H^+/K^+-ATPase (bomba de prótons) na superfície canalicular.

Em estreita proximidade com as células parietais, encontram-se células endócrinas intestinais, denominadas *células enterocromafim-símiles (ECL)*. As células ECL também possuem receptores de gastrina e de acetilcolina, que estimulam a liberação de histamina. A histamina liga-se ao receptor H_2 sobre a célula parietal, resultando em ativação da adenililciclase, que aumenta a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e ativa proteinocinases, que estimulam

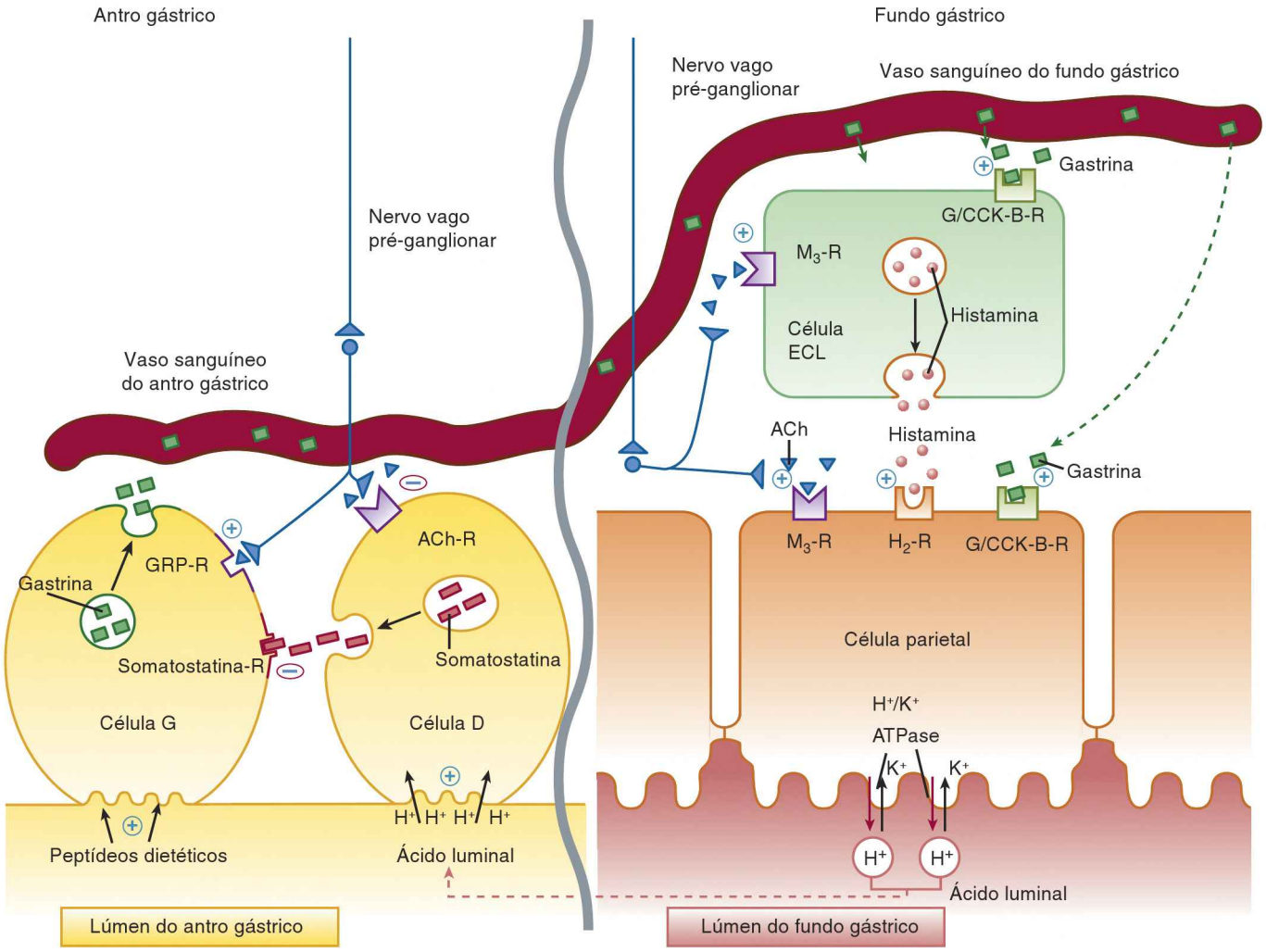


FIGURA 62-1 Modelo esquemático do controle fisiológico da secreção de íons de hidrogênio (ácido) pelas células parietais das glândulas do fundo gástrico. As células parietais são estimuladas a secretar ácido (H^+) pela gastrina (que atua no receptor de gastrina/CCK-B), acetilcolina (receptor M_3) e histamina (receptor H_2). O ácido é secretado através da membrana canalicular da célula parietal pela bomba de prótons H^+/K^+-ATPase no lúmen gástrico. A gastrina é secretada pelas células G do antro gástrico nos vasos sanguíneos, em resposta à presença de peptídeos dietéticos intraluminais. No corpo gástrico, a gastrina passa dos vasos sanguíneos para o tecido submucoso das glândulas do fundo gástrico, onde se liga a receptores de gastrino/CCK-B nas células parietais e nas células enterocromafim-símiles (ECL). O nervo vago estimula os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso entérico para a liberação de acetilcolina (ACh), que se liga aos receptores M_3 existentes nas células parietais e nas células ECL. A estimulação das células ECL pela gastrina (receptor de CCK-B) ou pela acetilcolina (receptor de M_3) estimula a liberação de histamina. No antro gástrico, a estimulação vagal dos neurônios entéricos pós-ganglionares intensifica a liberação de gastrina diretamente pela estimulação das células G do antro (por meio do peptídeo de liberação de gastrina, GRP) e indiretamente pela inibição da secreção de somatostatina das células D do antro. A secreção de ácido deve ser finalmente suspensa. As células D do antro são estimuladas a liberar somatostatina por intermédio da elevação da concentração intraluminal de H^+ e da liberação de CCK na corrente sanguínea pelas células I duodenais, em resposta à presença de proteínas e gorduras (não ilustradas). A ligação da somatostatina aos receptores nas células G adjacentes do antro inibe a liberação adicional de gastrina. ATPase, bomba de prótons H^+/K^+-ATPase; CCK, colecistocinina; M_3, receptores muscarínicos.

a secreção de ácido pela H^+/K^+. Nos seres humanos, acredita-se que o principal efeito da gastrina sobre a secreção ácida seja mediado, indiretamente, pela liberação de histamina das células ECL, mais do que pela estimulação direta das células parietais. Além disso, a acetilcolina proporciona uma poderosa estimulação direta das células parietais.

ANTIÁCIDOS

Os **antiácidos** são utilizados há séculos no tratamento de pacientes com dispepsia e doenças ácido-pépticas. Constituíram a base do tratamento dos distúrbios ácido-pépticos até o advento dos antagonistas dos receptores H2 e dos inibidores da bomba de prótons. Continuam sendo usados como remédios de venda livre para tratamento da pirose e da dispepsia intermitentes.

Os antiácidos são bases fracas que reagem com o ácido clorídrico gástrico, formando sal e água. Seu principal mecanismo de ação consiste em reduzir a acidez intragástrica. Depois de uma refeição, são secretados cerca de 45 mEq/h de ácido clorídrico. Uma dose única de 156 mEq de antiácido, administrada 1 hora depois de uma refeição, neutraliza efetivamente o ácido gástrico por um período de até 2 horas. Entretanto, a

capacidade de neutralização do ácido entre diferentes formulações comerciais de antiácidos é bastante variável, dependendo de sua velocidade de dissolução (comprimido *versus* líquido), hidrossolubilidade, taxa de reação com ácido e taxas de esvaziamento gástrico.

O **bicarbonato de sódio** reage rapidamente com o ácido clorídrico (HCl), produzindo dióxido de carbono e cloreto de sódio. A formação de dióxido de carbono resulta em distensão gástrica e eructações. O álcali que não reage é absorvido de imediato, causando potencialmente alcalose metabólica quando administrado em altas doses ou a pacientes com insuficiência renal. A absorção de cloreto de sódio pode exacerbar a retenção de líquido em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão e insuficiência renal. O **carbonato de cálcio** é menos solúvel e reage mais lentamente do que o bicarbonato de sódio com HCl, formando dióxido de carbono e cloreto de cálcio ($CaCl_2$). À semelhança do bicarbonato de sódio, o carbonato de cálcio pode causar eructação ou alcalose metabólica. O carbonato de cálcio é utilizado para diversas outras indicações, além de suas propriedades antiácidas (ver Capítulo 42). O uso de doses excessivas de bicarbonato de sódio ou de carbonato de cálcio com derivados do leite contendo cálcio pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia, insuficiência renal e alcalose metabólica (síndrome do leite-álcali).

As formulações que contêm **hidróxido de magnésio** ou **hidróxido de alumínio** reagem lentamente com o HCl, formando cloreto de magnésio ou cloreto de alumínio e água. Como não há produção de gás, não ocorre eructação. A alcalose metabólica também é incomum, devido à eficiência da reação de neutralização. Como os sais de magnésio não absorvidos podem causar diarreia osmótica, e os sais de alumínio podem provocar constipação intestinal, esses fármacos costumam ser administrados juntos em formulações comerciais para minimizar o impacto sobre a função intestinal. Tanto o magnésio quanto o alumínio são absorvidos e excretados pelos rins. Por conseguinte, os pacientes com insuficiência renal não devem tomar esses fármacos por um longo período de tempo.

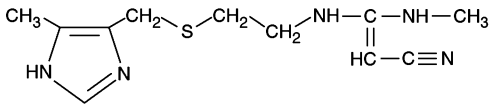
Todos os antiácidos podem afetar a absorção de outras medicações por causa de sua ligação ao fármaco (reduzindo a sua absorção) ou do aumento do pH intragástrico, com consequente alteração na dissolução ou solubilidade do fármaco (em particular os fármacos pouco básicos ou ácidos). Por conseguinte, não se devem administrar antiácidos dentro de 2 horas após a ingestão de doses de tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol e ferro.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_2

Desde a sua introdução, na década de 1970, até o início da década de 1990, os antagonistas dos receptores H_2 (comumente designados como H_2-bloqueadores) foram os fármacos mais prescritos no mundo inteiro (ver "Usos clínicos"). Com o reconhecimento do papel desempenhado pelo *H. pylori* na doença ulcerosa (que pode ser tratada com terapia antibacteriana apropriada) e o advento dos inibidores da bomba de prótons, houve um acentuado declínio do uso dos H_2-bloqueadores adquiridos com prescrição.

Química e farmacocinética

São utilizados clinicamente quatro H_2-antagonistas: a cimetidina, a ranitidina, a femotidina e a nizatidina. Esses quatro agentes são rapidamente absorvidos pelo intestino. A cimetidina, a ranitidina e a famotidina sofrem metabolismo hepático de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade de cerca de 50%. A nizatidina exibe pouco metabolismo de primeira passagem. A meia-vida sérica dos quatro fármacos varia de 1,1 a 4 horas; entretanto, a duração de ação depende da dose administrada (Tabela 62-1). Os H_2-antagonistas são depurados por uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal. É necessário reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (e, possivelmente, insuficiência hepática grave). No indivíduo idoso, observa-se um declínio de até 50% na depuração dos fármacos, bem como redução significativa no volume de distribuição.



Cimetidina

Farmacodinâmica

Os H_2-antagonistas exibem inibição competitiva nos receptores H_2 das células parietais e suprimem a secreção ácida tanto basal quanto estimulada por uma refeição (Figura 62-2) de modo linear e dependente da dose. São altamente seletivos e não afetam os receptores H_1 ou H_3 (ver Capítulo 16). Ocorre também redução do volume de secreção gástrica e da concentração de pepsina.

TABELA 62-1 Comparação clínica entre bloqueadores dos receptores H_2

Fármaco	Potência relativa	Dose para se obter uma inibição de ácido superior a 50% durante 10 horas	Dose habitual em caso de úlcera duodenal ou gástrica aguda	Dose habitual em caso de doença por refluxo gastresofágico	Dose habitual para se prevenir o sangramento relacionado com estresse
Cimetidina	1	400-800 mg	800 mg ao deitar ou 400 mg, 2 vezes/dia	800 mg, 2 vezes/dia	Infusão contínua de 50 mg/h
Ranitidina	4 a 10	150 mg	300 mg ao deitar ou 150 mg, 2 vezes/dia	150 mg, 2 vezes/dia	Infusão contínua de 6,25 mg/h ou 50 mg IV, a cada 6 a 8 horas
Nizatidina	4 a 10	150 mg	300 mg ao deitar ou 150 mg, 2 vezes/dia	150 mg, 2 vezes/dia	Não disponível
Famotidina	20 a 50	20 mg	40 mg ao deitar ou 20 mg, 2 vezes/dia	20 mg, 2 vezes/dia	20 mg IV a cada 12 horas

Os antagonistas dos receptores H_2 reduzem a secreção de ácido estimulada pela histamina, bem como pela gastrina e pelos fármacos colinomiméticos, por meio de dois mecanismos. Em primeiro lugar, a histamina liberada das células ECL pela gastrina ou por estimulação vagal tem a sua ligação ao receptor H_2 da célula parietal bloqueada. Em segundo lugar, a estimulação direta da célula parietal pela gastrina ou pela acetilcolina exerce um efeito diminuído sobre a secreção de ácido na presença de bloqueio dos receptores H_2.

A potência dos quatro antagonistas dos receptores H_2 varia em mais de 50 vezes (Tabela 62-1). Entretanto, quando administrados em doses habituais de prescrição, todos inibem 60 a 70% da secreção total de ácido em 24 horas. Os antagonistas H_2 mostram-se particularmente efetivos na inibição da secreção ácida noturna (que depende, em grande parte, da histamina), enquanto exercem impacto moderado sobre a secreção de ácido estimulada pelo alimento (que é estimulada pela gastrina, pela acetilcolina e pela histamina). Por conseguinte, o pH intragástrico noturno e em jejum aumenta para 4 a 5, enquanto o impacto sobre o perfil do pH diurno estimulado pelo alimento é menor. As doses recomendadas mantêm uma inibição do ácido de mais de 50% durante 10 horas; por esse motivo, esses fármacos costumam ser administrados 2 vezes ao dia. Nas doses disponíveis em formulações de venda livre, a duração da inibição do ácido é de menos de 6 horas.

Usos clínicos

Os antagonistas dos receptores de H_2 continuam sendo prescritos, porém estão sendo substituídos, de maneira uniforme, pelos inibidores da bomba de prótons (ver adiante) na maioria das indicações clínicas. Entretanto, as preparações de H_2-antagonistas de venda livre ainda são muito usadas pelo público.

A. Doença por refluxo gastresofágico (DRGE)

Os pacientes com pirose ou dispepsia pouco frequente (menos de 3 vezes por semana) podem tomar antiácidos ou H_2-antagonistas de modo intermitente. Como proporcionam uma rápida neutralização do ácido, os antiácidos produzem alívio sintomático mais rápido do que os antagonistas dos receptores H_2. Todavia, o efeito dos antiácidos é de curta duração (1 a 2 horas) em comparação com os H_2-antagonistas (6 a 10 horas). Os antagonistas dos receptores H_2 podem ser tomados de modo profilático antes das refeições com o intuito de reduzir a probabilidade de pirose. A pirose de ocorrência frequente é mais bem tratada com H_2-antagonistas 2 vezes ao dia (Tabela 62-1) ou com inibidores da bomba de prótons. Em pacientes com esofagite erosiva (cerca de 50% dos pacientes com DRGE), os antagonistas dos receptores H_2 produzem cicatrização em menos de 50% dos pacientes; por esse motivo, os inibidores da bomba de prótons são preferidos, em virtude de sua inibição ácida superior.

B. Doença ulcerosa péptica

Os inibidores da bomba de prótons substituíram, em grande parte, os antagonistas dos receptores H_2 no tratamento da doença ulcerosa péptica aguda. Entretanto, os H_2-antagonistas ainda são utilizados algumas vezes. A supressão noturna da secreção de ácido pelos H_2-antagonistas permite uma cicatrização efetiva da úlcera na maioria dos pacientes com úlceras gástricas e duodenais não complicadas. Por conseguinte, todos os fármacos podem ser administrados 1 vez ao dia, ao deitar, resultando em taxas de cicatrização das úlceras de mais de 80 a 90% depois de 6 a 8 semanas de terapia. Para os pacientes com úlceras causadas por ácido acetilsalicílico ou outros AINEs, o AINE deve ser interrompido. Se houver necessidade de continuar a administração

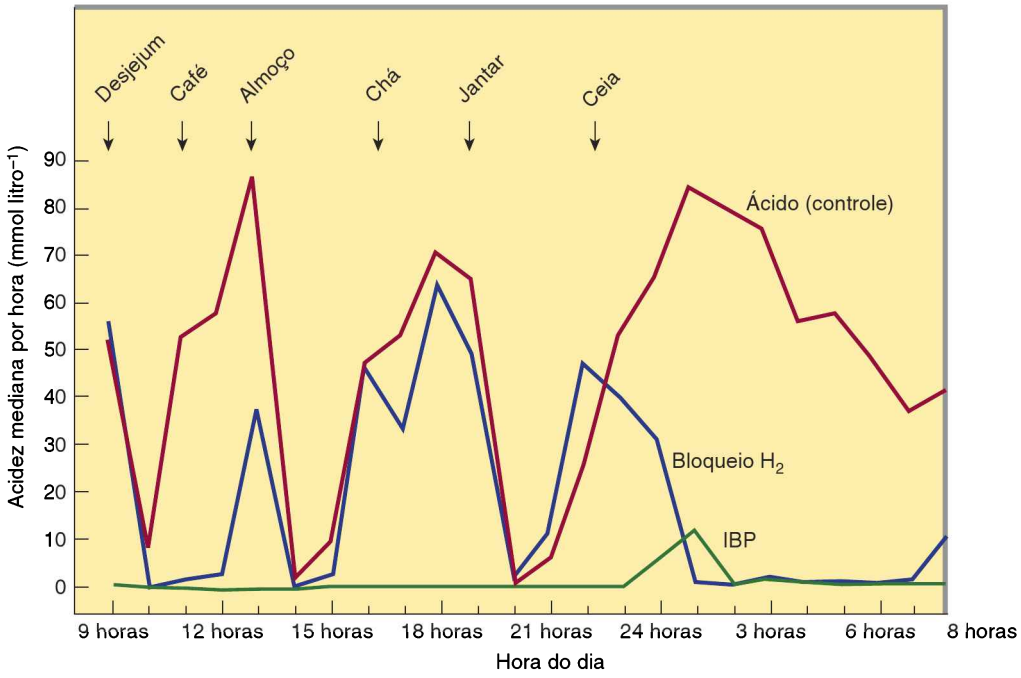


FIGURA 63-2 Acidez intragástrica mediana de 24 horas antes do tratamento (em vermelho) e depois de 1 mês de tratamento com ranitidina, 150 mg 2 vezes ao dia (em azul, bloqueio H_2), ou omeprazol, 20 mg 1 vez ao dia (na cor verde, IBP). Os antagonistas dos receptores H_2 exercem acentuado efeito sobre a secreção noturna de ácido, porém têm apenas efeito modesto sobre a secreção estimulada por uma refeição. Os inibidores da bomba de prótons (IBP) suprimem bastante a secreção de ácido noturna e estimulada por uma refeição. (Redesenhada dos dados de Lanzon-Miller S et al.: Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1987;1:239.)

de AINEs por razões clínicas, apesar da ulceração ativa, deve-se administrar um inibidor da bomba de prótons em lugar de antagonista dos receptores H_2 a fim de se promover de modo mais confiável a cicatrização da úlcera. Para pacientes com úlceras pépticas agudas causadas pelo *H. pylori*, os antagonistas dos receptores H_2 não desempenham mais um papel terapêutico significativo. O *H. pylori* deve ser tratado com um ciclo de terapia de 10 a 14 dias, incluindo um inibidor da bomba de prótons e dois antibióticos (ver adiante). Esse esquema produz cicatrização da úlcera e erradicação da infecção em mais de 90% dos pacientes. Para a minoria dos pacientes em que não é possível erradicar com sucesso o *H. pylori*, podem-se administrar diariamente antagonistas dos receptores H_2 ao deitar, utilizando-se metade da dose terapêutica habitual para tratamento de úlcera, a fim de se evitar a ocorrência de recidiva (p. ex., 150 mg de ranitidina; 20 mg de famotidina).

C. Dispepsia não ulcerosa

Os antagonistas dos receptores H_2 são usados como fármacos de venda livre ou com prescrição para o tratamento da dispepsia intermitente não causada por úlcera péptica. Entretanto, nunca foi possível demonstrar de modo convincente o benefício desses fármacos em comparação com placebo.

D. Prevenção do sangramento da gastrite relacionada com estresse

Ocorre sangramento clinicamente importante de erosões ou úlceras do trato gastrintestinal superior em 1 a 5% dos pacientes em estado crítico, como resultado do comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa provocado pela perfusão deficiente. Embora a maioria dos pacientes em estado crítico tenha uma secreção de ácido normal ou diminuída, numerosos estudos mostraram que os fármacos que aumentam o pH gástrico (antagonistas dos receptores H_2 ou inibidores da bomba de prótons) reduzem a incidência de sangramento clinicamente significativo. Todavia, o fármaco ideal ainda não está bem definido. Para pacientes sem sonda nasoentérica ou com íleo significativo, os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa são preferíveis aos inibidores da bomba de prótons intravenosos, em virtude de sua eficácia comprovada e menor custo. As infusões contínuas de antagonistas dos receptores H_2 são, em geral, preferidas às infusões em bolo, visto que produzem uma elevação mais consistente e duradoura do pH intragástrico.

Efeitos colaterais

Os antagonistas dos receptores H_2 são fármacos extremamente seguros. São observados efeitos colaterais em menos de 3% dos pacientes, que consistem em diarreia, cefaleia, fadiga, mialgias e constipação intestinal. Alguns estudos sugerem que os antagonistas dos receptores H_2 intravenosos (ou os inibidores da bomba de prótons) podem aumentar o risco de pneumonia hospitalar em pacientes em estado crítico.

Podem ocorrer alterações do estado mental (confusão, alucinações, agitação) com a administração de antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa, particularmente em pacientes na unidade de terapia intensiva, ou que são idosos ou que apresentam disfunção renal ou hepática. Esses eventos podem ser mais comuns com o uso de cimetidina. Raramente, ocorrem alterações do estado mental em pacientes ambulatoriais.

A cimetidina inibe a ligação da di-hidrotestosterona aos receptores de androgênio, inibe o metabolismo do estradiol e aumenta os níveis séricos de prolactina. Quando usada a longo prazo ou em altas doses, pode causar ginecomastia ou impotência nos homens e galactorreia nas mulheres. Esses efeitos são específicos da cimetidina e não ocorrem com os outros antagonistas dos receptores H_2.

Embora não exerçam nenhum efeito prejudicial conhecido sobre o feto, os H_2-antagonistas atravessam a placenta. Por conseguinte, não devem ser administrados a mulheres grávidas, a não ser que isso seja absolutamente necessário. Os antagonistas dos receptores H_2 são secretados no leite materno e, por isso, podem afetar os lactentes amamentados ao seio.

Os antagonistas dos receptores H_2 raramente podem causar discrasias sanguíneas. O bloqueio dos receptores H_2 cardíacos pode causar bradicardia, porém esse evento raramente tem importância clínica. A infusão intravenosa rápida pode causar bradicardia e hipotensão por meio do bloqueio dos receptores H_2 cardíacos. Por esse motivo, as injeções intravenosas devem ser administradas durante 30 minutos. Os antagonistas dos receptores H_2 raramente causam anormalidades reversíveis na bioquímica hepática.

Interações medicamentosas

A cimetidina interfere em diversas vias hepáticas importantes do metabolismo de fármacos pelo citocromo P450, inclusive as catalisadas por CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 (ver Capítulo 4). Por conseguinte, as meias-vidas dos fármacos metabolizados por essas vias podem ser prolongadas. A ranitidina liga-se com uma afinidade 4 a 10 vezes menor do que a cimetidina ao citocromo P450. Observa-se uma interação insignificante com a nizatidina e com a famotidina.

Os antagonistas dos receptores H_2 competem com a creatinina e com certos fármacos (p. ex., procainamida) por sua secreção tubular renal. Todos esses fármacos, à exceção da famotidina, inibem o metabolismo gástrico de primeira passagem do etanol, particularmente nas mulheres. Embora a importância disso seja controvertida, o aumento da biodisponibilidade do etanol pode resultar em níveis sanguíneos aumentados de etanol.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Desde a sua introdução, no final da década de 1980, esses agentes inibidores eficazes da secreção de ácido assumiram o principal papel no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos. Hoje, os inibidores da bomba de prótons (IBP) estão entre os fármacos mais prescritos no mundo inteiro, em virtude de sua notável eficácia e segurança.

Química e farmacocinética

Dispõe-se de seis inibidores da bomba de prótons para uso clínico: **omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol** e **pantoprazol.** Todos são benzimidazólicos substituídos, que se assemelham aos antagonistas dos receptores H_2 na sua estrutura (Figura 62-3), mas que apresentam um mecanismo de ação totalmente diferente. O omeprazol e o lanzoprazol são misturas racêmicas dos isômeros *R* e *S*. O esomeprazol é o isômero *S* do omeprazol, enquanto o dexlansoprazol é o isômero *R* do lansoprazol. Todos esses fármacos estão disponíveis em formulações orais. O esomeprazol e o pantoprazol também estão disponíveis em formulações intravenosas (Tabela 62-2).

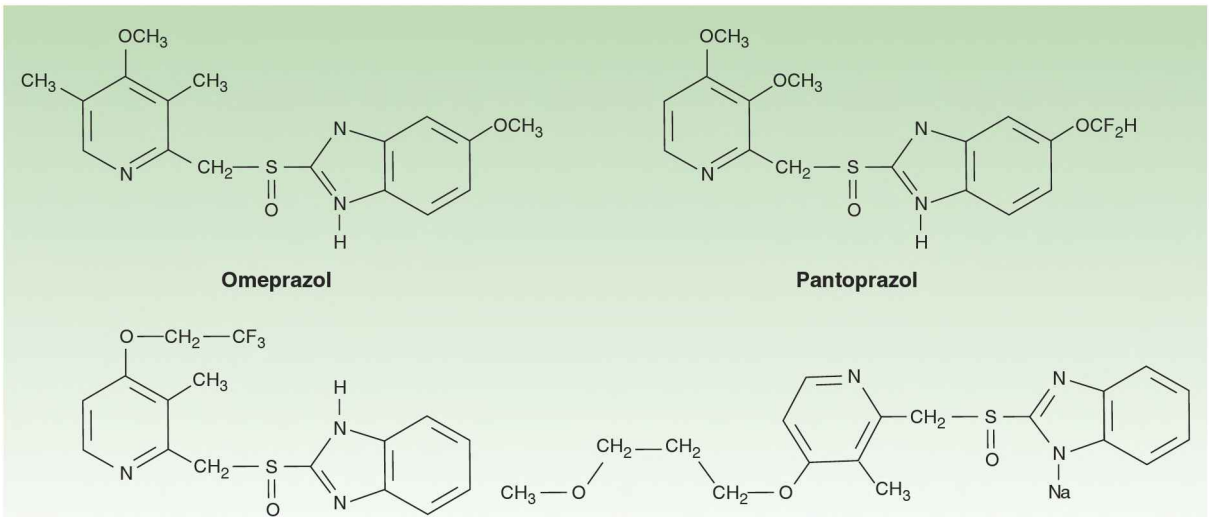


FIGURA 63-3 Estrutura molecular dos inibidores da bomba de prótons: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e sal sódico de rabeprazol. O omeprazol e o esomeprazol possuem a mesma estrutura química (ver texto).

Os inibidores da bomba de prótons são administrados na forma de pró-fármacos inativos. Para proteger o pró-fármaco ácido lábil de sua rápida destruição na luz gástrica, os produtos orais são formulados para liberação tardia, na forma de cápsulas ou comprimidos de revestimento entérico, resistentes a ácido. Após passar pelo estômago e alcançar o lúmen intestinal alcalino, o revestimento entérico dissolve-se, e o pró-fármaco é absorvido. Para crianças ou pacientes com disfagia ou com sondas de alimentação enteral, as formulações em cápsulas (mas não os comprimidos) podem ser abertas, e os micrograânulos misturados com suco de maçã ou de laranja ou com alimentos moles (p. ex., molho de maçã). O lansoprazol também está disponível na forma de comprimido, que se desintegra na boca, ou que pode ser misturado com água e administrado por meio de seringa oral ou tubo enteral. O omeprazol também está disponível em pó (cápsula ou envelope) contendo bicarbonato de sódio (1.100 a 1.680 de $NaHCO_3$; 304 a 460 mg de sódio) para proteger o fármaco desnudo (sem revestimento entérico) da degradação pelo ácido. Quando administrada com estômago vazio por via oral ou tubo enteral, essa suspensão de "liberação imediata" resulta em rápida absorção do omeprazol ($T_{máx.}$ < 30 minutos) e início da inibição do ácido.

Os inibidores da bomba de prótons são bases fracas lipofílicas (pK_a de 4 a 5) que, após absorção intestinal, sofrem rápida difusão pelas membranas lipídicas para os componentes acidificados (p. ex., canalículo das células parietais). O pró-fármaco é rapidamente protonado no interior do canalículo e concentrado em mais de 1.000 vezes por retenção de Henderson-Hasselbalch (ver Capítulo 1). Nesse local, sofre rápida conversão molecular na forma ativa, um cátion de sulfonamida tiofílico reativo, que estabelece uma ligação de dissulfeto covalente com a H^+/K^+-ATPase, inativando de modo irreversível a enzima.

A farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons disponíveis é apresentada na Tabela 62-2. O omeprazol de liberação imediata tem um início mais rápido de inibição do ácido do que outras formulações orais. Embora as diferenças nos perfis farmacocinéticos possam afetar a velocidade de início e a duração da inibição do ácido nos primeiros dias de terapia, são de pouca importância clínica com a administração diária contínua. A biodisponibilidade de todos os fármacos é reduzida a aproximadamente 50% pelo alimento; por conseguinte, os fármacos devem ser administrados com o estômago vazio. Em jejum, apenas 10% das bombas de prótons secretam ativamente ácido e são suscetíveis à inibição. Os inibidores da bomba de prótons devem ser administrados cerca de 1 hora antes de uma refeição (habitualmente no desjejum), de modo que a concentração sérica máxima possa coincidir com a atividade máxima de secreção da bomba de prótons. Os fármacos apresentam meia-vida

TABELA 62-2 Farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons

Fármaco	pK_a	Biodisponibilidade (%)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{máx.}$ (h)	Dose habitual em caso de úlcera péptica ou DRGE
Omeprazol	4	40-65	0,5-1,0	1-3	20-40 mg ao dia
Esomeprazol	4	> 80	1,5	1,6	20-40 mg ao dia
Lansoprazol	4	> 80	1,0-2,0	1,7	30 mg ao dia
Dexlansoprazol	4	ND	1,0-2,0	5,0	30-60 mg ao dia
Pantoprazol	3,9	77	1,0-1,9	2,5-4,0	40 mg ao dia
Rabeprazol	5	52	1,0-2,0	3,1	20 mg ao dia

DRGE, doença por refluxo gastresofágico; ND, não disponível.

sérica curta de cerca de 1,5 hora; todavia, a duração da inibição da secreção de ácido alcança 24 horas, em virtude da inativação irreversível da bomba de prótons. São necessárias pelo menos 18 horas para a síntese de novas moléculas da bomba de H^+/K^+-ATPase. Como nem todas as bombas de prótons são inativadas com a primeira dose da medicação, são necessários 3 a 4 dias de medicação diária para se alcançar todo o potencial inibidor de ácido. De forma semelhante, após a interrupção do uso do fármaco, o retorno completo da secreção de ácido leva 3 a 4 dias.

Os inibidores da bomba de prótons sofrem rápido metabolismo hepático sistêmico e de primeira passagem, bem como depuração renal insignificante. Não há necessidade de redução da dose em pacientes com insuficiência renal ou com doença hepática leve a moderada; entretanto, deve ser considerada em pacientes que apresentam grave comprometimento hepático. Apesar da existência de outras bombas de prótons no organismo, a H^+/K^+-ATPase parece ocorrer apenas nas células parietais e mostra-se distinta de outras enzimas transportadoras de H^+ em nível tanto estrutural quanto funcional.

As formulações intravenosas de esomeprazol e pantoprazol possuem características semelhantes às dos fármacos orais. Quando administrados a um paciente em jejum, esses fármacos inativam as bombas de ácido que estão em secreção ativa, porém não exercem nenhum efeito sobre as bombas que se encontram em vesículas não secretoras quiescentes. Como a meia-vida de uma única injeção da formulação intravenosa é curta, a secreção de ácido retorna dentro de várias horas, à medida que as bombas passam das tubulovesículas para a superfície canalicular. Por conseguinte, para se obter uma inibição máxima durante as primeiras 24 a 48 horas de tratamento, as formulações intravenosas precisam ser administradas na forma de infusão contínua ou de injeções intravenosas diretas repetidas. Ainda não foi estabelecida a dose ideal dos inibidores da bomba de prótons por via intravenosa para se obter um bloqueio máximo nos pacientes em jejum.

Do ponto de vista farmacocinético, os inibidores da bomba de prótons são fármacos ideais: apresentam meia-vida sérica curta, são concentrados e ativados próximo a seu local de ação e têm ação duradoura.

Farmacodinâmica

Diferentemente dos antagonistas dos receptores H_2, os inibidores da bomba de prótons inibem a secreção tanto em jejum quanto estimulada por uma refeição, visto que bloqueiam a via comum final da secreção de ácido, a bomba de prótons. Quando administrados em doses convencionais, os inibidores da bomba de prótons inibem 90 a 98% da secreção de ácido em 24 horas (Figura 62-2). Quando administrados em doses equivalentes, os diferentes agentes exibem pouca diferença na sua eficácia clínica. Em um estudo cruzado de pacientes submetidos a terapia a longo prazo com cinco inibidores da bomba de prótons, o pH intragástrico médio de 24 horas variou de 3,3 (pantoprazol, 40 mg) a 4,0 (esomeprazol, 40 mg), e o número médio de horas durante as quais o pH foi superior a 4 variou de 10,1 (pantoprazol, 40 mg) a 14,0 (esomeprazol, 40 mg). Embora se disponha de uma formulação de liberação tardia do dexlansoprazol que resulta em $T_{máx.}$ mais longo e maior ASC do que outros inibidores da bomba de prótons, ele pode ser comparado a outros agentes na sua capacidade de suprimir a secreção de ácido. Isso se deve ao fato de que a supressão de ácido depende mais da inativação irreversível da bomba de prótons do que da farmacocinética dos diferentes agentes.

Usos clínicos

A. Doença por refluxo gastresofágico (DRGE)

Os inibidores da bomba de prótons constituem os agentes mais efetivos para o tratamento da doença por refluxo não erosiva e erosiva, das complicações esofágicas da doença por refluxo (estenose péptica ou esôfago de Barrett) e das manifestações extraesofágicas da doença por refluxo. A administração de uma única dose ao dia proporciona alívio efetivo dos sintomas e leva à cicatrização tecidual em 85 a 90% dos pacientes. Até 15% dos pacientes necessitam de uma dose 2 vezes ao dia.

Os sintomas da DRGE sofrem recidiva em mais de 80% dos pacientes dentro de 6 meses após a interrupção de um inibidor da bomba de prótons. Para pacientes com esofagite erosiva ou com complicações esofágicas, é habitualmente necessária uma terapia de manutenção diária a longo prazo, com uma dose integral ou metade da dose do inibidor da bomba de prótons. Muitos pacientes com DRGE não erosiva podem ser tratados com sucesso com ciclos intermitentes de inibidores da bomba de prótons ou de antagonistas dos receptores H_2 usados, quando necessário (quando solicitado), para alívio dos sintomas recorrentes.

Na prática clínica, muitos pacientes com DRGE sintomática são tratados de modo empírico com medicações sem endoscopia prévia, isto é, sem se saber se o paciente apresenta doença por refluxo erosiva ou não erosiva. O tratamento empírico com inibidores da bomba de prótons proporciona alívio sintomático duradouro em 70 a 80% dos pacientes, em comparação com 50 a 60% daqueles tratados com antagonistas dos receptores H_2. Em virtude de uma recente redução de custo, os inibidores da bomba de prótons passaram a ser cada vez mais utilizados como tratamento de primeira linha para pacientes com DRGE sintomática.

A supressão duradoura da secreção de ácido com inibidores da bomba de prótons administrados duas vezes ao dia, durante pelo menos 3 meses, é utilizada no tratamento das complicações extraesofágicas da doença por refluxo (asma, tosse crônica, laringite e dor torácica não cardíaca).

B. Doença ulcerosa péptica

Em comparação com os antagonistas dos receptores H_2, os inibidores da bomba de prótons proporcionam alívio mais rápido dos sintomas e cicatrização também mais rápida das úlceras no caso das úlceras duodenais e, em menor grau, das úlceras gástricas. Todos os inibidores da bomba de prótons produzem cicatrização de mais de 90% das úlceras duodenais dentro de 4 semanas e cicatrização de uma porcentagem semelhante de úlceras gástricas em 6 a 8 semanas.

1. Úlceras associadas a H. pylori — Para as úlceras associadas a *H. pylori,* existem dois objetivos terapêuticos: a cicatrização da úlcera e a erradicação do microrganismo. Os esquemas mais efetivos para a erradicação do *H. pylori* consistem em associações de dois antibióticos e de um inibidor da bomba de prótons. Os inibidores da bomba de prótons promovem a erradicação do *H. pylori* por meio de vários mecanismos: propriedades antimicrobianas diretas (de menor importância) e — por elevação do pH intragástrico — redução das concentrações inibitórias mínimas de antibióticos contra o *H. pylori.* O melhor esquema de tratamento consiste em "terapia tríplice" de 14 dias: um inibidor da bomba de prótons, 2 vezes ao dia; claritromicina, 500 mg 2 vezes ao dia; amoxicilina, 1 g 2 vezes ao dia, ou metronidazol, 500 mg 2 vezes ao dia. Depois de completada a terapia tríplice, o inibidor da bomba de prótons deve ser mantido uma vez ao dia para um total de 4 a 6 semanas, a fim de se assegurar a

cicatrização completa da úlcera. Como alternativa, um esquema de tratamento que demonstrou alta eficácia consiste em 10 dias de "tratamento sequencial", com um inibidor da bomba de prótons nos dias 1 a 5, 2 vezes ao dia, mais amoxicilina, 1 g 2 vezes ao dia, seguido, nos dias 6 a 10, de cinco dias adicionais de um inibidor da bomba de prótons, 2 vezes ao dia, mais claritromicina, 500 mg 2 vezes ao dia, e tinidazol, 500 mg 2 vezes ao dia.

2. Úlceras associadas ao uso de AINEs — Para pacientes com úlceras causadas por ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs, o uso de antagonistas dos receptores H_2 ou de inibidores da bomba de prótons proporciona uma rápida cicatrização das úlceras, contanto que o AINE seja suspenso. Entretanto, o uso contínuo do AINE compromete a cicatrização da úlcera. Em pacientes com úlceras induzidas por AINEs que necessitam de terapia continuada, o tratamento com um inibidor da bomba de prótons, uma ou duas vezes ao dia, promove de modo mais confiável a cicatrização das úlceras.

Verifica-se o desenvolvimento de ulceração péptica assintomática em 10 a 20% dos indivíduos em uso frequente de AINE, e surgem complicações relacionadas com a úlcera (sangramento, perfuração) em 1 a 2% dos indivíduos por ano. Os inibidores da bomba de prótons, quando administrados uma vez ao dia, mostram-se efetivos na redução da incidência de úlceras e suas complicações em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou de outros AINEs.

3. Prevenção da recorrência de sangramento das úlceras pépticas — Em pacientes que apresentam sangramento gastrintestinal agudo em consequência de úlceras pépticas, ocorre aumento no risco de recidiva do sangramento de úlceras que possuem um vaso sanguíneo visível ou um coágulo aderente. A recorrência do sangramento nesse subgrupo de úlceras de alto risco é significativamente reduzida com inibidores da bomba de prótons, administrados durante 3 a 5 dias, na forma de terapia oral em altas doses (p. ex., omeprazol, 40 mg por via oral, duas vezes ao dia) ou de infusão intravenosa contínua. Acredita-se que a presença de um pH intragástrico acima de 6 possa aumentar a coagulação e a agregação plaquetária. A dose ideal do inibidor da bomba de prótons por via intravenosa, necessária para se alcançar e se manter esse nível de inibição quase completa de ácido, não é conhecida; entretanto, recomenda-se comumente a administração inicial de injeção intravenosa direta de esomeprazol ou pantoprazol (80 mg), seguida de infusão constante (8 mg/h).

C. Dispepsia não ulcerosa

Os inibidores da bomba de prótons exibem eficácia moderada no tratamento da dispepsia não ulcerosa, produzindo resultados benéficos em 10 a 20% mais pacientes do que o placebo. Apesar de seu uso para essa indicação, a superioridade dos inibidores da bomba de prótons em relação aos antagonistas dos receptores H_2 (ou até mesmo ao placebo) não foi demonstrada de modo conclusivo.

D. Prevenção do sangramento da mucosa relacionado com estresse

Conforme discutido anteriormente (ver "Antagonistas dos receptores H_2"), os inibidores da bomba de prótons (administrados por via oral, por sonda nasogástrica ou por infusão intravenosa) podem ser usados com vista à redução do risco de sangramento clinicamente significativo da mucosa relacionado com estresse em pacientes em estado crítico. O único inibidor da bomba de prótons aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para essa indicação é uma formulação de omeprazol oral de liberação imediata, administrada por sonda nasogástrica 2 vezes ao dia, no primeiro dia, e, a seguir, 1 vez ao dia. No caso de pacientes com sondas nasogástricas, o omeprazol de liberação imediata pode ser preferido aos antagonistas dos receptores H_2 intravenosos ou a outros inibidores da bomba de prótons, devido à sua eficácia comparável, menor custo e facilidade de administração.

No caso de pacientes sem sonda nasoentérica ou com íleo significativo, os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa são preferidos aos inibidores da bomba de prótons intravenosos, em virtude de sua eficácia comprovada e menor custo. Embora os inibidores da bomba de prótons tornem-se cada vez mais utilizados, não foram conduzidos estudos clínicos controlados para demonstrar a sua eficácia ou dose ideal.

E. Gastrinoma e outros distúrbios de hipersecreção

Os pacientes com gastrinomas isolados são mais bem tratados com ressecção cirúrgica. Em pacientes com gastrinomas metastáticos ou não ressecáveis, a hipersecreção maciça de ácido resulta em ulceração péptica, esofagite erosiva e má absorção. Antigamente, esses pacientes eram submetidos a vagotomia e necessitavam de doses extraordinariamente altas de antagonistas dos receptores H_2, que ainda resultavam em supressão subótima da secreção de ácido. Com o uso dos inibidores da bomba de prótons, é possível obter uma excelente supressão do ácido em todos os pacientes. A dose é titulada para reduzir o débito de ácido basal a menos de 5 a 10 mEq/h. As doses típicas de omeprazol são de 60 a 120 mg/dia.

Efeitos colaterais

A. Gerais

Os inibidores da bomba de prótons são extremamente seguros. Foi relatada a ocorrência de diarreia, cefaleia e dor abdominal em 1 a 5% dos pacientes, embora a frequência desses eventos esteja apenas um pouco aumentada em comparação com o placebo. Foram relatados casos crescentes de nefrite intersticial aguda. Os inibidores da bomba de prótons não exibem teratogenicidade em estudos com animais; todavia, a sua segurança durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

B. Nutrição

O ácido é importante para a liberação da vitamina B_{12} dos alimentos. Observa-se uma pequena redução na absorção oral de cianocobalamina durante a inibição da bomba de prótons, resultando, potencialmente, em níveis subnormais de vitamina B_{12} com tratamento prolongado. O ácido também promove a absorção de minerais ligados a alimentos (ferro não hêmico, sais insolúveis de cálcio, magnésio). Diversos estudos de controle de casos sugeriram um aumento modesto no risco de fratura de quadril em pacientes em uso prolongado de inibidores da bomba de prótons, em comparação com controles em condições equivalentes. Embora não se tenha comprovado uma relação causal, os inibidores da bomba de prótons podem reduzir a absorção de cálcio ou inibir a função dos osteoclastos. Enquanto se aguardam estudos adicionais, os pacientes que necessitam de tratamento a longo prazo com inibidores da bomba de prótons — particularmente aqueles com fatores de risco de osteoporose — devem ser submetidos à monitoração da densidade óssea e receber suplementos de cálcio. Foram relatados casos de hipomagnesemia grave e potencialmente fatal com hipocalcemia

secundária devido ao uso de inibidores da bomba de prótons; entretanto, o mecanismo de ação não é conhecido.

C. Infecções respiratórias e intestinais

O ácido gástrico atua como importante barreira à colonização e infecção do estômago e do intestino por bactérias ingeridas. São detectados aumentos nas concentrações gástricas de bactérias em pacientes em uso de inibidores da bomba de prótons, porém a sua importância clínica permanece desconhecida. Alguns estudos relataram um risco aumentado de infecções respiratórias adquiridas na comunidade e pneumonia hospitalar entre pacientes em uso de inibidores da bomba de prótons.

Existe um aumento de 2 a 3 vezes no risco de infecção por *Clostridium difficile* hospitalar e adquirida na comunidade em pacientes em uso de inibidores da bomba de prótons. Observa-se também um pequeno aumento no risco de outras infecções entéricas (p. ex., *Salmonella, Shigella, E. coli, Campylobacter*), que deve ser considerado particularmente quando o indivíduo viaja para países subdesenvolvidos.

D. Problemas potenciais devido ao aumento dos níveis séricos de gastrina

Os níveis de gastrina são regulados pela acidez intragástrica. A supressão de ácido altera a inibição normal por retroalimentação, de modo que ocorre um aumento mediano de 1,5 a 2 vezes nos níveis séricos de gastrina em pacientes que usam inibidores da bomba de prótons. Embora permaneçam dentro dos limites normais na maioria dos pacientes, os níveis de gastrina ultrapassam 500 pg/mL (o normal é inferior a 100 pg/mL) em 3% dos casos. Com a interrupção do fármaco, os níveis normalizam-se dentro de 4 semanas. A elevação dos níveis séricos de gastrina estimula a hiperplasia das células ECL e das parietais, o que pode causar hipersecreção de rebote transitória de ácido, com aumento da dispepsia ou pirose após a interrupção do fármaco, que regride dentro de 2 a 4 semanas após a normalização da secreção de gastrina e de ácido. Em fêmeas de ratos medicadas com inibidores da bomba de prótons por períodos prolongados de tempo, a hipergastrinemia levou ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos em áreas de hiperplasia das células ECL. Embora os seres humanos que tomam inibidores da bomba de prótons por um longo período também possam exibir hiperplasia das células ECL, não foi documentada a formação de tumores carcinoides. No momento, não se recomenda a monitoração rotineira dos níveis séricos de gastrina em pacientes submetidos a terapia prolongada com inibidores da bomba de prótons.

E. Outros problemas potenciais em decorrência da diminuição da acidez gástrica

Entre pacientes infectados por *H. pylori,* a supressão da secreção de ácido a longo prazo resulta em aumento da inflamação crônica no corpo gástrico e diminuição da inflamação no antro. Surgiram preocupações quanto à possibilidade de a inflamação gástrica aumentada acelerar a atrofia das glândulas gástricas (gastrite atrófica) e o desenvolvimento de metaplasia intestinal — fatores de risco conhecidos em caso de adenocarcinoma gástrico. O Gastrointestinal Advisory Committee especial da FDA concluiu que não há evidências de que a terapia prolongada com inibidores da bomba de prótons produz o tipo de gastrite atrófica (gastrite atrófica multifocal) ou de metaplasia intestinal associado a risco aumentado de adenocarcinoma. Não se recomenda a realização de um teste de rotina para *H. pylori* em pacientes que necessitam de tratamento prolongado com inibidores da bomba de prótons. A terapia a longo prazo com inibidores da bomba de prótons está associada ao desenvolvimento de pequenos pólipos benignos das glândulas do fundo gástrico em um número reduzido de pacientes, que podem desaparecer após a interrupção do fármaco e cuja importância clínica é incerta.

Interações medicamentosas

A redução da acidez gástrica pode alterar a absorção dos fármacos cuja biodisponibilidade é afetada pela acidez intragástrica, como, por exemplo, cetoconazol, itraconazol, digoxina e atazanavir. Todos os inibidores da bomba de prótons são metabolizados pelos citocromos P450 hepáticos, inclusive CYP2C19 e CYP3A4. Em virtude das meias-vidas curtas dos inibidores da bomba de prótons, as interações medicamentosas clinicamente significativas são raras. O omeprazol pode inibir o metabolismo da varfarina, do diazepam e da fenitoína. O esomeprazol também pode diminuir o metabolismo do diazepam. O lansoprazol pode intensificar a depuração da teofilina. O rabeprazol e o pantoprazol não têm interações medicamentosas significativas.

A FDA divulgou uma alerta sobre uma interação adversa potencialmente importante entre o clopidogrel e os inibidores da bomba de prótons. O clopidogrel é um profármaco cuja ativação exige a isoenzima hepática P450 CYP2C19, que também está envolvida, em graus variáveis, no metabolismo dos inibidores da bomba de prótons (particularmente o omeprazol, o esomeprazol, o lansoprazol e o dexlansoprazol). Por conseguinte, os inibidores da bomba de prótons podem reduzir a ativação do clopidogrel (e sua ação antiplaquetária) em alguns pacientes. Vários estudos retrospectivos de grande porte relataram uma incidência aumentada de eventos cardiovasculares graves em pacientes em uso de clopidogrel e de inibidor da bomba de prótons. Por outro lado, três estudos clínicos randomizados prospectivos de menor porte não detectaram um risco aumentado. Enquanto se aguardam outros estudos, os inibidores da bomba de prótons só devem ser prescritos a pacientes em uso de clopidogrel se houver um risco aumentado de sangramento gastrintestinal, ou se a sua administração for necessária para refluxo gastresofágico crônico ou doença ulcerosa péptica, caso em que são preferidos agentes com inibição mínima da CYP2C19 (pantoprazol ou rabeprazol).

FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA

A mucosa gastroduodenal desenvolveu vários mecanismos de defesa para se proteger contra os efeitos nocivos do ácido e da pepsina. Tanto o muco quanto as junções firmes entre células epiteliais restringem a difusão retrógrada de ácido e de pepsina. A secreção epitelial de bicarbonato estabelece um gradiente de pH dentro da camada mucosa, em que o pH varia de 7 na superfície da mucosa até 1 a 2 no lúmen gástrico. O fluxo sanguíneo transporta o bicarbonato e nutrientes essenciais para as células da superfície. As áreas de lesão do epitélio são rapidamente reparadas por restituição, um processo em que a migração de células do colo da glândula fecha pequenas erosões, restabelecendo a integridade do epitélio. As prostaglandinas da mucosa parecem importantes ao estimularem a secreção de muco e de bicarbonato, bem como o fluxo sanguíneo da mucosa. Dispõe-se de diversos agentes que potencializam esses mecanismos de defesa da mucosa para a prevenção e para o tratamento dos distúrbios ácido-pépticos.

SUCRALFATO

Química e farmacocinética

O sucralfato é um sal de sacarose complexado com hidróxido de alumínio sulfatado. Em água ou soluções ácidas, forma uma pasta viscosa e de consistência firme, que se liga seletivamente às úlceras e erosões por um período de até 6 horas. O sucralfato apresenta solubilidade limitada e sofre decomposição em sulfato de sacarose (de carga fortemente negativa) e sal de alumínio. Menos de 3% do fármaco intacto e alumínio são absorvidos pelo trato intestinal, enquanto o restante é excretado nas fezes.

Farmacodinâmica

Diversos efeitos benéficos foram atribuídos ao sucralfato, porém o mecanismo preciso de ação ainda não está bem esclarecido. Acredita-se que o sulfato de sacarose de carga negativa liga-se a proteínas de carga positiva na base das úlceras ou das erosões, formando uma barreira física que restringe qualquer lesão cáustica adicional e que estimula a secreção de prostaglandinas e de bicarbonato pela mucosa.

Usos clínicos

O sucralfato é administrado em uma dose de 1 g 4 vezes ao dia com o estômago vazio (pelo menos 1 hora antes das refeições). No momento, os usos clínicos do fármaco são limitados. O sucralfato (administrado na forma de massa semifluida por meio de sonda nasogástrica) diminui a incidência de sangramento gastrintestinal superior clinicamente significativo em pacientes em estado crítico hospitalizados na unidade de terapia intensiva, embora seja um pouco menos efetivo do que os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa. O sucralfato continua sendo utilizado por muitos médicos na prevenção do sangramento relacionado com estresse, devido à preocupação de que os tratamentos inibidores da secreção de ácido (antiácidos, antagonistas dos receptores H_2 e inibidores da bomba de prótons) possam aumentar o risco de pneumonia hospitalar.

Efeitos colaterais

Como não é absorvido, o sucralfato é praticamente desprovido de efeitos adversos sistêmicos. Ocorre constipação intestinal em 2% dos pacientes, devido ao sal de alumínio. Devido à absorção de uma pequena quantidade de alumínio, o sucralfato não deve ser usado por períodos prolongados em pacientes com insuficiência renal.

Interações medicamentosas

O sucralfato pode ligar-se a outras medicações, comprometendo a sua absorção.

ANÁLOGOS DAS PROSTAGLANDINAS

Química e farmacocinética

A mucosa gastrintestinal humana sintetiza diversas prostaglandinas (ver Capítulo 18), sendo as principais as prostaglandinas E e F. O **misoprostol**, um análogo metílico da PGE_1, foi aprovado para tratamento de distúrbios gastrintestinais. Após administração oral, sofre rápida absorção e metabolismo a um ácido livre metabolicamente ativo. A meia-vida sérica é de menos de 30 minutos; por conseguinte, o misoprostol precisa ser administrado 3 a 4 vezes ao dia. É excretado na urina; entretanto, não há necessidade de se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica

O misoprostol possui propriedades inibidoras da secreção de ácido e protetoras da mucosa. Acredita-se que o fármaco estimula a secreção de muco e de bicarbonato, além de aumentar o fluxo sanguíneo da mucosa. Além disso, liga-se a um receptor de prostaglandinas nas células parietais, reduzindo a produção de AMPc estimulada pela histamina e causando inibição moderada da secreção de ácido. As prostaglandinas exercem uma variedade de outras ações, inclusive estimulação da secreção intestinal de líquido e eletrólitos, motilidade intestinal e contrações uterinas.

Usos clínicos

Verifica-se o desenvolvimento de úlceras pépticas em cerca de 10 a 20% dos pacientes submetidos a tratamento prolongado com AINEs (ver "Inibidores da bomba de prótons", anteriormente). O misoprostol diminui a incidência de úlceras induzidas por AINEs para menos de 3%, bem como a incidência de complicações da úlcera em 50%. Foi aprovado para a prevenção de úlceras induzidas por AINEs em pacientes de alto risco. Todavia, o misoprostol nunca chegou a ser amplamente usado, em virtude de seu elevado perfil de efeitos colaterais e da necessidade de múltiplas doses diárias. Conforme mencionado, os inibidores da bomba de prótons são tão efetivos quanto o misoprostol para essa indicação e podem ser mais bem tolerados. Os AINEs seletivos para a ciclo-oxigenase-2, que podem ter menos toxicidade gastrintestinal (ver Capítulo 36), oferecem outra opção para pacientes com alto risco de complicações induzidas pelos AINEs.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Ocorrem diarreia e dor abdominal em cólica em 10 a 20% dos pacientes. Como estimula as contrações uterinas (ver Capítulo 18), o misoprostol não deve ser usado durante a gravidez, nem administrado a mulheres com potencial de engravidar, a não ser que o teste de gravidez seja negativo e que essas pacientes sigam medidas contraceptivas efetivas. Não foi relatada nenhuma interação medicamentosa significativa.

COMPOSTOS DE BISMUTO

Química e farmacocinética

Dispõe-se de dois compostos de bismuto: o **subsalicilato de bismuto**, uma formulação de venda livre que contém bismuto e salicilato, e o **subcitrato de bismuto potássico**. Nos EUA, o subcitrato só está disponível em um produto de combinação adquirido com prescrição, que também contém metronidazol e tetraciclina para o tratamento do *H. pylori*. O subsalicilato de bismuto sofre rápida dissociação no estômago, possibilitando a absorção do salicilato. Mais de 99% do bismuto aparecem nas fezes. O bismuto é absorvido, embora em quantidade mínima (menos de 1%); é armazenado em muitos tecidos e sofre excreção renal lenta. O salicilato (à semelhança do ácido acetilsalicílico) é rapidamente absorvido e excretado na urina.

Farmacodinâmica

Os mecanismos precisos de ação do bismuto permanecem desconhecidos. O bismuto recobre as úlceras e as erosões, criando uma camada protetora contra o ácido e contra a pepsina. Além disso, pode estimular a secreção de prostaglandinas, de muco e de bicarbonato. O subsalicilato de bismuto diminui a frequência das evacuações e as evacuações líquidas na diarreia infecciosa aguda, devido à inibição da secreção intestinal de prostaglandinas e de cloreto pelo salicilato. O bismuto exerce efeitos

antimicrobianos diretos e liga-se às enterotoxinas, explicando o seu benefício na prevenção e no tratamento da diarreia do viajante. Os compostos de bismuto apresentam atividade antimicrobiana direta contra o *H. pylori*.

Usos clínicos

Apesar da ausência de estudos clínicos comparativos, os compostos de bismuto de venda livre são amplamente utilizados por pacientes para o tratamento inespecífico da dispepsia e diarreia aguda. O subsalicilato de bismuto também é usado para a prevenção da diarreia do viajante (30 mL ou 2 comprimidos, 4 vezes ao dia).

Os compostos de bismuto são usados em esquemas de quatro fármacos para a erradicação da infecção por *H. pylori*. Um dos esquemas consiste em um inibidor da bomba de prótons, duas vezes ao dia, associado ao subsalicilato de bismuto (2 comprimidos com 262 mg cada), tetraciclina (250 a 500 mg) e metronidazol (500 mg), 4 vezes ao dia, durante 10 a 14 dias. Outro esquema consiste em um inibidor da bomba de prótons, 2 vezes ao dia, associado a três cápsulas de uma formulação de combinação adquirida com prescrição (cada cápsula contém 140 mg de subcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol e 125 mg de tetraciclina), 4 vezes ao dia, durante 10 dias. Embora esses esquemas sejam efetivos, os esquemas convencionais de "terapia tríplice" (i.e., inibidor da bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, 2 vezes ao dia, durante 14 dias) geralmente são preferidos como terapia de primeira linha, devido à sua administração 2 vezes ao dia e melhor adesão do paciente ao tratamento. As terapias quádruplas baseadas em bismuto costumam ser usadas como terapia de segunda linha.

Efeitos colaterais

Todas as formulações de bismuto apresentam um excelente perfil de segurança. O bismuto provoca enegrecimento inócuo das fezes, que pode ser confundido com sangramento gastrintestinal. As formulações líquidas podem causar escurecimento também inócuo da língua. Os fármacos que contêm bismuto só devem ser utilizados por um curto período de tempo e devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal. O uso prolongado de alguns compostos de bismuto raramente pode provocar toxicidade, resultando em encefalopatia (ataxia, cefaleia, confusão e crises convulsivas). Todavia, essa toxicidade não é relatada com o uso do subsalicilato de bismuto ou do citrato de bismuto. O subsalicilato de bismuto em altas doses pode resultar em toxicidade do salicilato.

■ FÁRMACOS QUE ESTIMULAM A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Os fármacos capazes de estimular seletivamente a função motora do intestino (fármacos **procinéticos**) apresentam significativa utilidade clínica potencial. Os fármacos que aumentam a pressão do esfíncter esofágico inferior são úteis na DRGE. Os fármacos que melhoram o esvaziamento gástrico são úteis na gastroparesia e no retardo do esvaziamento gástrico pós-cirúrgico. Os agentes que estimulam o intestino delgado são benéficos para o íleo pós-operatório ou para a pseudo-obstrução intestinal crônica. Por fim, os agentes que intensificam o trânsito colônico podem ser úteis no tratamento da constipação. Infelizmente, dispõe-se, no momento atual, de apenas um número limitado de agentes nesse grupo para uso clínico.

FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O sistema nervoso entérico (ver também Capítulo 6) é constituído de redes interconectadas de células ganglionares e fibras nervosas localizadas principalmente na submucosa (plexo submucoso) e entre as camadas musculares circular e longitudinal (plexo mioentérico). Essas redes dão origem a fibras nervosas que se conectam com a mucosa e com o músculo. Embora nervos simpáticos e parassimpáticos extrínsecos se projetem nos plexos submucoso e mioentérico, o sistema nervoso entérico pode regular independentemente a motilidade e a secreção gastrintestinais. Os neurônios aferentes primários extrínsecos projetam-se através dos gânglios das raízes dorsais ou do nervo vago para o sistema nervoso central (Figura 62-4). A liberação de serotonina (5-HT) das células enterocromafins (EC) da mucosa intestinal estimula os receptores de 5-HT_3 nos nervos aferentes extrínsecos, estimulando a ocorrência de náusea, vômitos ou dor abdominal. A serotonina também estimula os receptores 5-HT_{1P} submucosos dos nervos aferentes primários intrínsecos (NAPI), que contêm o peptídeo relacionado com

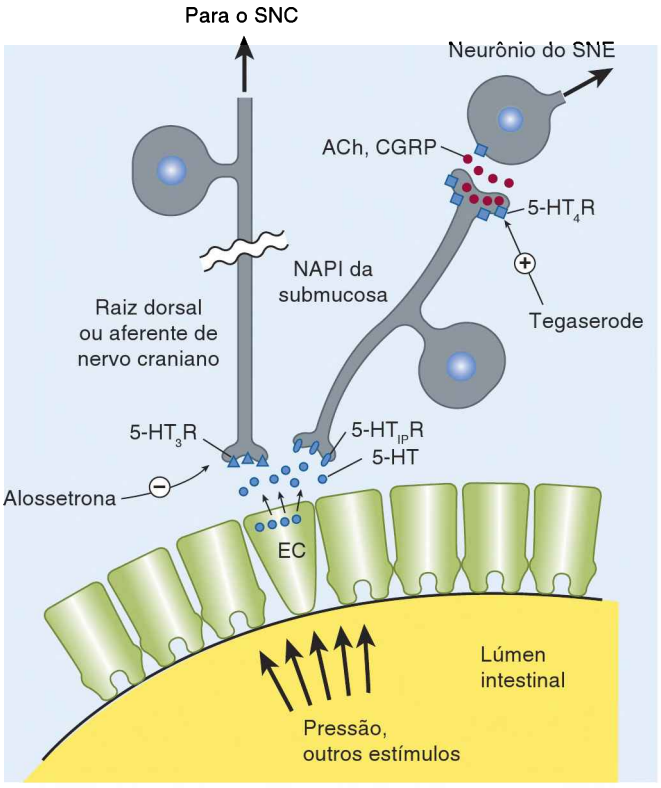


FIGURA 62-4 A liberação de serotonina (5-HT) pelas células enterocromafins (EC) em consequência de distensão intestinal estimula os neurônios aferentes primários intrínsecos (NAPIs) da submucosa por meio dos receptores de 5-HT_{1P}, bem como os neurônios aferentes primários extrínsecos por intermédio dos receptores de 5-HT_3 (5-HT_{1P}R, 5-HT_3R). Os NAPIs da submucosa ativam os neurônios entéricos responsáveis pelas atividades peristáltica e reflexa secretora. A estimulação dos receptores 5-HT_4 (5-HT_4R) nas terminações pré-sinápticas dos NAPIs intensifica a liberação de acetilcolina (ACh) e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), promovendo a atividade reflexa. SNC, sistema nervoso central; SNE, sistema nervoso entérico. (Redesenhada de Gershon MD: Serotonin and its implications for the management of irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Dis 2003;3[Suppl 2]:S25.)

o gene da calcitonina (CGRP) e da acetilcolina e que se projetam para interneurônios do plexo mioentérico. Os receptores 5-HT_4 sobre as terminações pré-sinápticas dos NAPI parecem intensificar a liberação de CGRP ou de acetilcolina. Os interneurônios mioentéricos são importantes no controle do reflexo peristáltico, promovendo a liberação de mediadores excitatórios proximalmente e de mediadores inibitórios distalmente. A motilina pode estimular diretamente os neurônios excitatórios ou as células musculares. A dopamina atua como neurotransmissor inibitório no trato gastrintestinal, diminuindo a intensidade das contrações esofágicas e gástricas.

Apesar da existência de pelo menos 14 subtipos de receptores de serotonina, o desenvolvimento de fármacos 5-HT para aplicação gastrintestinal concentrou-se, até o momento, em **antagonistas dos receptores 5-HT_3 e agonistas dos receptores 5-HT_4**. Esses fármacos — que exercem efeitos sobre a motilidade gastrintestinal e sobre a sensação aferente visceral — são discutidos nas seções "Fármacos usados no tratamento da síndrome do intestino irritável e fármacos antieméticos". Os outros fármacos que atuam nos receptores de 5-HT são discutidos nos Capítulos 16, 20 e 30.

FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Os agonistas colinomiméticos, como o betanecol, estimulam os receptores M_3 muscarínicos nas células musculares e nas sinapses do plexo mioentérico (ver Capítulo 7). O betanecol foi utilizado no passado para o tratamento da DRGE e da gastroparesia. Em virtude dos múltiplos efeitos colinérgicos e como resultado do advento de agentes menos tóxicos, o betanecol é, hoje, raramente utilizado. O inibidor da acetilcolinesterase, a neostigmina, pode aumentar o esvaziamento gástrico, do intestino delgado e do colo. A neostigmina intravenosa foi objeto de renovado interesse para uso clínico no tratamento de pacientes hospitalizados com distensão aguda do intestino grosso (conhecida como pseudo-obstrução colônica aguda ou síndrome de Ogilvie). A administração de 2 mg resulta em evacuação colônica imediata de flato e fezes na maioria dos pacientes. Os efeitos colinérgicos incluem salivação excessiva, náuseas, vômitos, diarreia e bradicardia.

METOCLOPRAMIDA E DOMPERIDONA

A metoclopramida e a domperidona são antagonistas dos receptores dopamínicos D_2. No trato gastrintestinal, a ativação dos receptores de dopamina inibe a estimulação colinérgica do músculo liso; acredita-se que o bloqueio desse efeito constitui o principal mecanismo procinético de ação desses fármacos. Tais fármacos aumentam a amplitude peristáltica do esôfago, elevam a pressão do esfíncter esofágico inferior e aceleram o esvaziamento gástrico, porém não exercem nenhum efeito sobre a motilidade do intestino delgado ou do colo. A metoclopramida e a domperidona também bloqueiam os receptores dopamínicos D_2 na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo (área póstrema), resultando em poderosa ação antináusea e antiemética.

Usos clínicos

A. Doença por refluxo gastresofágico

A metoclopramida está disponível para uso clínico nos EUA, enquanto a domperidona encontra-se disponível em muitos outros países. Esses fármacos são algumas vezes utilizados no tratamento da DRGE sintomática, porém não se mostram efetivos para pacientes com esofagite erosiva. Em virtude da eficácia e segurança superiores dos agentes antissecretores no tratamento da pirose, os fármacos procinéticos são usados sobretudo em associação com fármacos antissecretores em casos de pacientes com regurgitação ou pirose refratária.

B. Comprometimento do esvaziamento gástrico

Esses fármacos são bastante usados no tratamento de pacientes com esvaziamento gástrico tardio, devido a distúrbios pós-cirúrgicos (vagotomia, antrectomia) e gastroparesia diabética. A metoclopramida é algumas vezes administrada a pacientes hospitalizados para facilitar a introdução de sondas de alimentação nasoentéricas do estômago para o duodeno.

C. Dispepsia não ulcerosa

Esses fármacos proporcionam melhora sintomática em um pequeno número de pacientes com dispepsia crônica.

D. Prevenção dos vômitos

Em virtude de sua poderosa ação antiemética, a metoclopramida e a domperidona são utilizadas na prevenção e no tratamento dos vômitos.

E. Estimulação da lactação pós-parto

A domperidona é algumas vezes recomendada para promover a lactação pós-parto (ver também "Efeitos Colaterais").

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns da metoclopramida envolvem o sistema nervoso central. Em 10 a 20% dos pacientes, em particular nos indivíduos idosos, ocorrem inquietação, sonolência, insônia, ansiedade e agitação. Verifica-se a ocorrência aguda de efeitos extrapiramidais (distonia, acatisia, manifestações parkinsonianas), devido ao bloqueio dos receptores dopamínicos centrais, em 25% dos pacientes aos quais se administram doses altas e em 5% dos pacientes submetidos a terapia de longo prazo. Foi constatado o desenvolvimento de discinesia tardia, algumas vezes irreversível, em pacientes tratados com metoclopramida durante um período de tempo prolongado. Por esse motivo, deve-se evitar o uso a longo prazo, a não ser que isso seja absolutamente necessário, sobretudo no indivíduo idoso. Os níveis elevados de prolactina (produzidos pela metoclopramida e pela domperidona) podem causar galactorreia, ginecomastia, impotência e distúrbios menstruais.

A domperidona é muito bem tolerada. Como não atravessa a barreira hematencefálica em grau significativo, os efeitos neuropsiquiátricos e extrapiramidais são raros.

MACROLÍDEOS

Os antibióticos macrolídeos, como a **eritromicina**, estimulam diretamente os receptores de motilina no músculo liso gastrintestinal e promovem o início de um complexo motor migratório. A eritromicina por via intravenosa (3 mg/kg) é benéfica em alguns pacientes com gastroparesia; todavia, verifica-se o rápido desenvolvimento de tolerância. Pode ser usada em pacientes com hemorragia gastrintestinal alta aguda para promover o esvaziamento gástrico de sangue antes da endoscopia.

■ LAXATIVOS

A grande maioria dos indivíduos não necessita de laxativos; contudo, eles são autoprescritos por uma grande proporção da população. Na maioria dos indivíduos, é mais apropriado evitar

a constipação intermitente com uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de líquidos, exercício físico regular e atenção para a necessidade natural do organismo. Os pacientes que não respondem a mudanças alimentares ou a suplementos de fibras devem ser submetidos a avaliação médica antes de iniciar um tratamento a longo prazo com laxantes. Os laxativos podem ser classificados com base no seu principal mecanismo de ação; todavia, muitos deles atuam por meio de mais de um mecanismo.

LAXATIVOS FORMADORES DE MASSA

Os laxativos formadores de massa são coloides hidrofílicos não digeríveis que absorvem água, formando um gel emoliente e volumoso, que provoca distensão do colo e promove peristalse. As preparações comuns incluem produtos vegetais naturais (**psílio, metilcelulose**) e fibras sintéticas (**policarbofila**). A digestão bacteriana das fibras vegetais no interior do colo pode resultar em aumento da distensão e flatulência.

FÁRMACOS SURFACTANTES FECAIS (AMOLECEDORES)

Esses fármacos amolecem o material fecal, permitindo a penetração de água e lipídeos. Podem ser administrados por via oral ou retal. Os fármacos comuns incluem o **docusato** (oral ou enema) e os **supositórios de glicerina**. Em pacientes hospitalizados, o docusato costuma ser prescrito para evitar a constipação e minimizar o esforço na defecação. O **óleo mineral** é um óleo viscoso claro, que lubrifica o material fecal, retardando a absorção de água das fezes. É utilizado na prevenção e no tratamento da impactação fecal em crianças de pouca idade e em adultos debilitados. Não é saboroso, mas pode ser misturado com sucos. A aspiração pode resultar em pneumonite grave por lipídeo. O uso a longo prazo pode comprometer a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).

LAXATIVOS OSMÓTICOS

O colo é incapaz de concentrar ou de diluir o líquido fecal: a água fecal é isotônica em toda a extensão do colo. Os laxativos osmóticos são compostos solúveis, porém não absorvíveis, que resultam em aumento da liquefação das fezes, devido a um aumento obrigatório da água fecal.

Açúcares ou sais não absorvíveis

Esses agentes podem ser usados para o tratamento da constipação aguda ou prevenção da constipação crônica. O **hidróxido de magnésio** (**leite de magnésia**) é um laxativo osmótico de uso comum. Não deve ser administrado por períodos prolongados a pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de hipermagnesemia. O **sorbitol** e a **lactulose** são açúcares não absorvíveis, que podem ser utilizados na prevenção ou no tratamento da constipação intestinal crônica. Esses açúcares são metabolizados por bactérias colônicas, produzindo intensa flatulência e cólicas.

Os agentes osmoticamente ativos, quando administrados em altas doses, produzem evacuação imediata (purgação) dentro de 1 a 3 horas. O rápido movimento de água na porção distal do intestino delgado e colo resulta em grande volume de fezes líquidas, seguido de rápido alívio da constipação. Os purgativos mais utilizados são o **citrato de magnésio** e o **fosfato de sódio**. O fosfato de sódio está disponível em uma formulação líquida de venda livre e em uma formulação de comprimidos com prescrição médica. É muito importante que os pacientes em uso desses fármacos mantenham uma hidratação adequada, ingerindo uma quantidade aumentada de líquido para compensar a perda de líquido fecal. O fosfato de sódio com frequência provoca hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia e hipopotassemia. Embora essas anormalidades eletrolíticas sejam clinicamente insignificantes na maioria dos pacientes, podem levar a arritmias cardíacas ou insuficiência renal aguda, devido ao depósito tubular de fosfato de cálcio (nefrocalcinose). As preparações de fosfato de sódio não devem ser prescritas a pacientes debilitados ou idosos, que apresentam insuficiência renal, doença cardíaca significativa ou que são incapazes de manter uma hidratação adequada durante a preparação intestinal.

Polietilenoglicol balanceado

São utilizadas soluções de lavagem contendo **polietilenoglicol (PEG)** para limpeza colônica completa antes de procedimentos endoscópicos gastrintestinais. Essas soluções isotônicas balanceadas contêm um açúcar inerte, não absorvível e osmoticamente ativo (PEG) com sulfato de sódio, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de potássio. A solução é preparada de modo que não haja desvios significativos de líquido ou eletrólitos intravasculares. Por conseguinte, essas soluções mostram-se seguras para todos os pacientes. A solução deve ser ingerida com rapidez (2 a 4 L no decorrer de 2 a 4 horas) para promover a limpeza do intestino. Para o tratamento ou para a prevenção da constipação intestinal crônica, doses menores de pó de PEG podem ser misturadas com água ou com suco (17 g) e ingeridas todos os dias. Diferentemente do sorbitol ou da lactulose, o PEG não provoca cólicas ou flatulência significativas.

LAXATIVOS ESTIMULANTES

Os laxativos estimulantes (catárticos) induzem evacuação por meio de vários mecanismos pouco elucidados, que incluem a estimulação direta do sistema nervoso entérico e a secreção colônica de eletrólitos e líquido. Tem havido preocupação quanto ao fato de o uso prolongado de catárticos resultar em dependência e destruição do plexo mioentérico, com consequente atonia e dilatação do colo. Pesquisas mais recentes sugerem que o uso desses fármacos a longo prazo provavelmente é seguro na maioria dos pacientes. Os catárticos podem ser necessários a longo prazo, sobretudo em pacientes com comprometimento neurológico e em pacientes acamados em instituições de cuidados prolongados.

Derivados da antraquinona

O **aloe**, o **sene** e a **cáscara sagrada** ocorrem naturalmente em plantas. Esses laxantes são pouco absorvidos e, após hidrólise no colo, produzem evacuação em 6 a 12 horas quando administrados por via oral e dentro de 2 horas quando administrados por via retal. Seu uso crônico leva a uma pigmentação castanha característica do colo, conhecida como "melanose do colo". Tem havido alguma preocupação quanto a uma possível carcinogenicidade desses fármacos; todavia, os estudos epidemiológicos conduzidos não sugerem nenhuma relação com o câncer colorretal.

Derivados do difenilmetano

O bisacodil está disponível em comprimidos e supositórios para o tratamento da constipação intestinal aguda e crônica. É também

usado com soluções de PEG para limpeza colônica antes da colonoscopia. O bisacodil produz evacuação dentro de 6 a 10 horas quando administrado por via oral e em 30 a 60 minutos quando administrado por via retal. Sofre absorção sistêmica mínima e parece ser seguro para uso agudo e prolongado. A fenolftaleína, outro fármaco dessa classe, foi retirada do mercado, devido a uma preocupação quanto à possibilidade de cardiotoxicidade.

ATIVADOR DOS CANAIS DE CLORETO

A **lubiprostona** é um derivado do ácido prostanoico indicado para uso na constipação intestinal crônica e na síndrome do intestino irritável (SII) com constipação predominante. Sua ação consiste em estimular o canal de cloreto tipo 2 (ClC-2) no intestino delgado. Isso aumenta a secreção de líquido rico em cloreto no intestino, o que estimula a motilidade intestinal e diminui o tempo de trânsito intestinal. Mais de 50% dos pacientes apresentam evacuação dentro de 24 horas após a administração de uma dose. Não parece haver nenhuma perda da eficácia do fármaco com tratamento a longo prazo. Após a interrupção da lubiprostona, a constipação pode retornar à sua gravidade antes do tratamento. A lubiprostona sofre absorção sistêmica mínima, porém foi incluída na categoria C para gravidez, devido a um aumento da perda fetal em cobaias. A lubiprostona pode causar náuseas em até 30% dos pacientes, devido ao esvaziamento gástrico tardio.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE OPIOIDES

A terapia aguda e crônica com opioides pode causar constipação intestinal ao diminuir a motilidade intestinal, resultando em prolongamento do tempo de trânsito e absorção aumentada de água fecal (ver Capítulo 31). O uso de opioides após cirurgia para tratamento da dor e os opioides endógenos também podem prolongar a duração do íleo pós-operatório. Esses efeitos são principalmente mediados pelos receptores de opioides mu (μ) intestinais. Dispõe-se, no comércio, de dois antagonistas seletivos do receptor de opioides μ: o brometo de **metilnaltrexona** e o **alvimopan**. Como esses agentes não atravessam com facilidade a barreira hematencefálica, eles inibem os receptores opioides μ periféricos, sem produzir efeitos analgésicos no sistema nervoso central. A metilnaltrexona foi aprovada para o tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes que recebem cuidados paliativos para a doença avançada, que não obtiveram uma resposta adequada a outros fármacos. É administrada como injeção subcutânea (0,15 mg/kg), a cada 2 dias. O alvimopan está aprovado para uso a curto prazo para reduzir o período de íleo pós-operatório em pacientes hospitalizados que foram submetidos a ressecção do intestino delgado ou grosso. O alvimopan (cápsula de 12 mg) é administrado por via oral dentro de 5 horas antes da cirurgia e duas vezes ao dia no pós-operatório, até a recuperação da função intestinal, porém sem ultrapassar 7 dias. Em virtude de sua possível toxicidade cardiovascular, o alvimopan está restrito para uso a curto prazo apenas em pacientes hospitalizados.

AGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_4 DE SEROTONINA

A estimulação dos receptores de 5-HT_4 na terminação pré-sináptica dos nervos aferentes primários intrínsecos da submucosa intensifica a liberação dos neurotransmissores, incluindo o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que estimulam neurônios entéricos de segunda ordem, promovendo o reflexo peristáltico (Figura 62-4). Esses neurônios entéricos estimulam a contração intestinal proximal (por meio da acetilcolina e da substância P) e o relaxamento intestinal distal (por meio do óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo).

O **tegaserode** é um agonista parcial 5-HT_4 da serotonina, que apresenta alta afinidade pelos receptores 5-HT_4, porém sem ligação apreciável aos receptores 5-HT_3 ou dopamínicos. O tegaserode foi aprovado para o tratamento de pacientes com constipação crônica e SII com constipação predominante. Embora de início tenha se mostrado bastante seguro, o tegaserode foi retirado voluntariamente do mercado em 2007, devido a uma incidência aumentada de eventos cardiovasculares graves. Esses eventos adversos foram atribuídos à inibição do receptor 5-HT_{1B}. Outro agonista 5-HT_4 parcial, a **cisaprida**, também foi associado a uma incidência aumentada de eventos cardiovasculares, os quais foram atribuídos à inibição dos canais de K^+ cardíacos hERG (gene relacionado com éter-a-go-go humano), resultando em prolongamento do QTc em alguns pacientes.

A **prucaloprida** é um agonista 5-HT_4 de alta afinidade, disponível na Europa (mas não nos EUA) para o tratamento da constipação intestinal crônica em mulheres. Diferentemente da cisaprida e do tegaserode, a prucaloprida não parece ter afinidade significativa pelos canais hERG ou por 5-HT_{1B}. Em três estudos clínicos de 12 semanas em pacientes com constipação crônica grave, a prucaloprida resultou em aumento significativo das evacuações, em comparação com o placebo. A sua eficácia e segurança a longo prazo exigem estudos adicionais.

FÁRMACOS DA GUANILATOCICLASE

A linaclotida é um peptídeo de 14 aminoácidos pouco absorvido, que se liga ao receptor de guanilatociclase C na superfície luminal dos enterócitos intestinais, ativando o canal de condutância transmembrana da fibrose cística e estimulando a secreção intestinal de líquido. Os resultados preliminares dos estudos clínicos de fase 3 confirmam a sua eficácia em pacientes com constipação crônica. São necessários estudos adicionais.

■ FÁRMACOS ANTIDIARREICOS

Os fármacos antidiarreicos podem ser usados com segurança em pacientes com diarreia aguda leve a moderada. Entretanto, não devem ser administrados a pacientes com diarreia sanguinolenta, febre alta ou toxicidade sistêmica, devido ao risco de agravamento do processo subjacente. Esses fármacos devem ser suspensos em pacientes cuja diarreia esteja se agravando, a despeito do tratamento. Os fármacos antidiarreicos também são usados no controle da diarreia crônica, causada por certas afecções, como a síndrome do intestino irritável (SII) ou a doença inflamatória intestinal (DII).

AGONISTAS OPIOIDES

Conforme assinalado, os opioides exercem efeitos constipantes significativos (ver Capítulo 31). Aumentam a atividade de segmentação fásica do colo por meio da inibição dos nervos colinérgicos pré-sinápticos nos plexos submucoso e mioentérico e resultam em aumento do tempo de trânsito colônico e absorção da água fecal. Além disso, diminuem os movimentos colônicos de massa e o reflexo gastrocólico. Embora todos os opioides exerçam efeitos antidiarreicos, os efeitos sobre o

sistema nervoso central e o potencial de adicção limitam a utilidade da maioria desses fármacos.

A **loperamida** é um agonista opioide de venda livre, que não atravessa a barreira hematencefálica e que não exibe nenhuma propriedade analgésica nem potencial de adicção. Não foi relatado o desenvolvimento de tolerância com o uso a longo prazo. De costume, a loperamida é administrada em doses de 2 mg, 1 a 4 vezes ao dia. O **difenoxilato** é um agonista opioide adquirido com prescrição, que não apresenta propriedades analgésicas em doses convencionais; todavia, em doses mais altas, exerce efeitos sobre o sistema nervoso central, e o seu uso prolongado pode resultar em dependência de opioides. As preparações comerciais geralmente contêm pequenas quantidades de atropina para desestimular a superdosagem (2,5 mg de difenoxilato com 0,025 mg de atropina). As propriedades anticolinérgicas da atropina podem contribuir para a ação antidiarreica.

COMPOSTOS DE BISMUTO COLOIDAL

Ver a seção "Fármacos protetores da mucosa", anteriormente.

RESINAS DE LIGAÇÃO DOS SAIS BILIARES

Os sais biliares conjugados são normalmente absorvidos no íleo terminal. A doença do íleo terminal (p. ex., doença de Crohn) ou a ressecção cirúrgica resultam em má absorção de sais biliares, podendo causar diarreia secretora colônica. As resinas de ligação de sais biliares, a **colestiramina**, o **colestipol** ou o **colesevelam**, podem diminuir a diarreia causada pelo excesso de ácidos biliares fecais (ver Capítulo 35). Esses produtos são apresentados em uma variedade de formulações em pó e pílulas, que podem ser tomadas 1 a 3 vezes ao dia, antes das refeições. Os efeitos colaterais incluem distensão, flatulência, constipação intestinal e impactação fecal. Em pacientes com diminuição das reservas de ácidos biliares circulantes, a remoção adicional de ácidos biliares pode resultar em exacerbação da má absorção de gordura. A colestiramina e o colestipol ligam-se a diversos fármacos e reduzem a sua absorção; por conseguinte, não devem ser administrados dentro de 2 horas após o uso de outros fármacos. O colesevelam não parece exercer efeitos significativos sobre a absorção de outros fármacos.

OCTREOTIDA

A **somatostatina** é um peptídeo de 14 aminoácidos, liberada no trato gastrintestinal e no pâncreas por células parácrinas, células D e nervos entéricos, bem como a partir do hipotálamo (ver Capítulo 37). A somatostatina é um peptídeo regulador essencial que apresenta numerosos efeitos fisiológicos:

1. Inibe a secreção de numerosos hormônios e transmissores, inclusive gastrina, colecistocinina, glucagon, hormônio do crescimento, insulina, secretina, polipeptídeo pancreático, peptídeo intestinal vasoativo e 5-HT.
2. Diminui a secreção de líquido intestinal e a secreção pancreática.
3. Diminui a motilidade gastrintestinal e inibe a contração da vesícula biliar.
4. Reduz o fluxo sanguíneo portal e esplâncnico.
5. Inibe a secreção de alguns hormônios da adenoipófise.

A utilidade clínica da somatostatina é limitada em virtude de sua meia-vida curta na circulação (3 minutos), quando administrada por injeção intravenosa. A **octreotida** é um octapeptídeo sintético com ações semelhantes às da somatostatina. Quando administrada por via intravenosa, possui meia-vida sérica de 1,5 hora. Além disso, pode ser administrada por injeção subcutânea, resultando em duração de ação de 6 a 12 horas. Dispõe-se de uma formulação de ação mais longa para injeção intramuscular de depósito uma vez por mês.

Usos clínicos

A. inibição dos efeitos dos tumores endócrinos

Dois tumores neuroendócrinos gastrintestinais (carcinoide, VIPoma) provocam diarreia secretora e sintomas sistêmicos, como rubor e sibilos. Para pacientes com tumores sintomáticos avançados, que não podem ser totalmente removidos por cirurgia, a octreotida diminui a diarreia secretora e os sintomas sistêmicos por meio da inibição da secreção hormonal, podendo retardar a evolução do tumor.

B. Outras causas de diarreia

A octreotida inibe a secreção intestinal e exerce efeitos relacionados com a dose sobre a motilidade intestinal. Em baixas doses (50 mcg por via subcutânea), estimula a motilidade, ao passo que, em doses mais altas (p. ex., 100 a 250 mcg por via subcutânea), inibe a motilidade. A octreotida mostra-se efetiva em doses mais altas para o tratamento da diarreia causada por vagotomia ou síndrome do esvaziamento rápido, bem como para a diarreia causada pela síndrome do intestino curto ou pela Aids. A octreotida tem sido usada em doses baixas (50 mcg por via subcutânea) para estimular a motilidade do intestino delgado em pacientes com sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado ou pseudo-obstrução intestinal secundária à esclerodermia.

C. Outros usos

Em virtude de inibir a secreção pancreática, a octreotida pode ser valiosa em pacientes com fístula pancreática. O papel da octreotida no tratamento dos tumores hipofisários (p. ex., acromegalia) é discutido no Capítulo 37. Algumas vezes, a octreotida é usada no controle do sangramento gastrintestinal (ver adiante).

Efeitos colaterais

O comprometimento da secreção pancreática pode causar esteatorreia, podendo resultar em deficiência das vitaminas lipossolúveis. As alterações na motilidade gastrintestinal causam náuseas, dor abdominal, flatulência e diarreia. Em virtude da inibição da contratilidade da vesícula biliar e das alterações na absorção de gordura, o uso de octreotida a longo prazo pode levar à formação de lama biliar ou cálculos biliares em mais de 50% dos pacientes, resultando, raramente, no desenvolvimento de colecistite aguda. Como a octreotida altera o equilíbrio entre a insulina, o glucagon e o hormônio do crescimento, podem ocorrer hiperglicemia ou, com menos frequência, hipoglicemia (em geral leve). O tratamento prolongado com octreotida pode resultar em hipotireoidismo. A octreotida também pode causar bradicardia.

■ FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A SII é um distúrbio recidivante crônico idiopático, caracterizado por desconforto abdominal (dor, distensão ou cólicas) em associação a alterações dos hábitos intestinais (diarreia,

constipação ou ambas). Na presença de episódios de dor ou desconforto abdominal, o paciente percebe uma alteração na frequência ou na consistência das evacuações.

O tratamento farmacológico para a SII tem por objetivo aliviar a dor e o desconforto abdominais e melhorar a função intestinal. Para os pacientes com diarreia predominante, os fármacos antidiarreicos, em particular a loperamida, mostram-se úteis para reduzir a frequência das evacuações e a urgência fecal. Para pacientes com constipação predominante, o uso de suplementos de fibras pode amolecer as fezes e reduzir o esforço da defecação; todavia, o aumento na produção de gases pode exacerbar a distensão e o desconforto abdominal. Em consequência, os laxantes osmóticos, sobretudo o leite de magnésia, são bastante utilizados com vistas ao amolecimento das fezes e à promoção de um aumento na frequência das evacuações.

Para o tratamento da dor abdominal crônica, os antidepressivos tricíclicos em baixas doses (p. ex., amitriptilina ou desipramina, 10 a 50 mg/dia) parecem ser úteis (ver Capítulo 30). Quando administrados nessas doses, esses fármacos não exercem nenhum efeito sobre o humor, mas podem alterar o processamento central da informação aferente visceral. As propriedades anticolinérgicas desses fármacos também podem ter efeitos sobre a motilidade e a secreção gastrintestinais, reduzindo a frequência de defecação e a liquefação das fezes. Por fim, os antidepressivos tricíclicos podem alterar os receptores dos neurotransmissores entéricos, como a serotonina, afetando a sensação aferente visceral.

Dispõem-se de vários outros fármacos especificamente desenvolvidos para o tratamento da SII.

ANTIESPASMÓDICOS (ANTICOLINÉRGICOS)

Alguns fármacos são desenvolvidos pela sua capacidade de aliviar a dor ou o desconforto abdominais através de ações antiespasmódicas. Entretanto, não foi constatado que o espasmo do intestino delgado ou do intestino grosso constitui uma causa importante de sintomas em pacientes com SII. Os antiespasmódicos atuam sobretudo por meio de atividade anticolinérgica. Os medicamentos de uso comum nessa classe incluem a **diciclomina** e a **hiosciamina** (ver Capítulo 8). Esses fármacos inibem os receptores colinérgicos muscarínicos no plexo entérico e no músculo liso. A eficácia dos antiespasmódicos para alívio dos sintomas abdominais nunca foi demonstrada de modo convincente. Quando administrados em baixas doses, exercem efeitos autônomos mínimos. Todavia, em doses mais altas, exibem efeitos anticolinérgicos adicionais significativos, como boca seca, distúrbios visuais, retenção urinária e constipação. Por essas razões, os antiespasmódicos raramente são utilizados.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT$_3$ DE SEROTONINA

Os receptores 5-HT$_3$ no trato gastrintestinal ativam a sensação de dor aferente visceral via neurônios sensoriais extrínsecos do intestino para a medula espinal e o sistema nervoso central. A inibição dos receptores 5-HT$_3$ gastrintestinais aferentes pode reduzir a sensação aferente visceral desagradável, incluindo náuseas, distensão e dor. O bloqueio dos receptores 5-HT$_3$ centrais também diminui a resposta central à estimulação aferente visceral. Além disso, o bloqueio dos receptores 5-HT$_3$ nas terminações dos neurônios colinérgicos entéricos inibe a motilidade colônica, em particular no colo esquerdo, aumentando o tempo total de trânsito colônico.

A **alossetrona** é um antagonista 5-HT$_3$, que foi aprovada para o tratamento de pacientes com SII grave que apresentam diarreia (Figura 62-5). Quatro outros antagonistas 5-HT$_3$ (ondansetrona, granissetrona, dolassetrona e palonossetrona) foram aprovados para a prevenção e o tratamento das náuseas e dos vômitos (ver "Antieméticos"); todavia, a sua eficácia no tratamento da SII não foi estabelecida. As diferenças entre esses antagonistas 5-HT$_3$ que determinam seus efeitos farmacodinâmicos ainda não foram bem estudadas.

Farmacocinética e farmacodinâmica

A alossetrona é um antagonista muito potente e seletivo do receptor 5-HT$_3$. Sofre rápida absorção pelo trato gastrintestinal, com biodisponibilidade de 50 a 60% e meia-vida plasmática de 1,5 hora, porém com duração de ação muito mais longa. A alossetrona sofre extenso metabolismo hepático pelo citocromo P450, com excreção renal da maioria dos metabólitos. O fármaco liga-se com maior afinidade e dissocia-se mais lentamente dos receptores 5-HT$_3$ do que os outros antagonistas 5-HT$_3$, o que pode explicar a sua longa duração de ação.

Usos clínicos

A alossetrona está aprovada para o tratamento de mulheres com SII grave, nas quais a diarreia constitui o sintoma predominante ("SII com diarreia predominante"). A eficácia do fármaco nos homens ainda não foi estabelecida. Em uma dose de 1 mg, 1 ou 2 vezes ao dia, a alossetrona diminui a dor abdominal baixa, as cólicas, a urgência e a diarreia associadas à SII. Cerca de 50 a 60% dos pacientes relatam alívio adequado da dor e do desconforto com a alossetrona, em comparação com 30 a 40% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, produz uma redução no número médio de evacuações por dia, bem como melhora na consistência das fezes. A alossetrona não foi avaliada para o tratamento de outras causas de diarreia.

Efeitos colaterais

Diferentemente do excelente perfil de segurança de outros antagonistas dos receptores 5-HT$_3$, a alossetrona está associada a uma toxicidade gastrintestinal rara, porém grave. Ocorre constipação em até 30% dos pacientes com SII com diarreia predominante, exigindo a interrupção do fármaco em 10% dos casos. Ocorreram complicações graves da constipação intestinal, exigindo hospitalização ou cirurgia, em 1 em cada 1.000 pacientes. Foram relatados episódios de colite isquêmica — alguns fatais — em até 3 de cada 1.000 pacientes. Tendo em vista a gravidade desses eventos adversos, a alossetrona tem o seu uso restrito a mulheres com SII grave com diarreia predominante, que não respondem à terapia convencional e que foram orientadas sobre os riscos e benefícios relativos.

Interações medicamentosas

Apesar de ser metabolizada por várias enzimas CYP, a alossetrona não parece ter interações clinicamente significativas com outros fármacos.

AGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT$_4$ DE SEROTONINA

A farmacologia do tegaserode foi discutida na seção sobre laxantivos. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento a curto

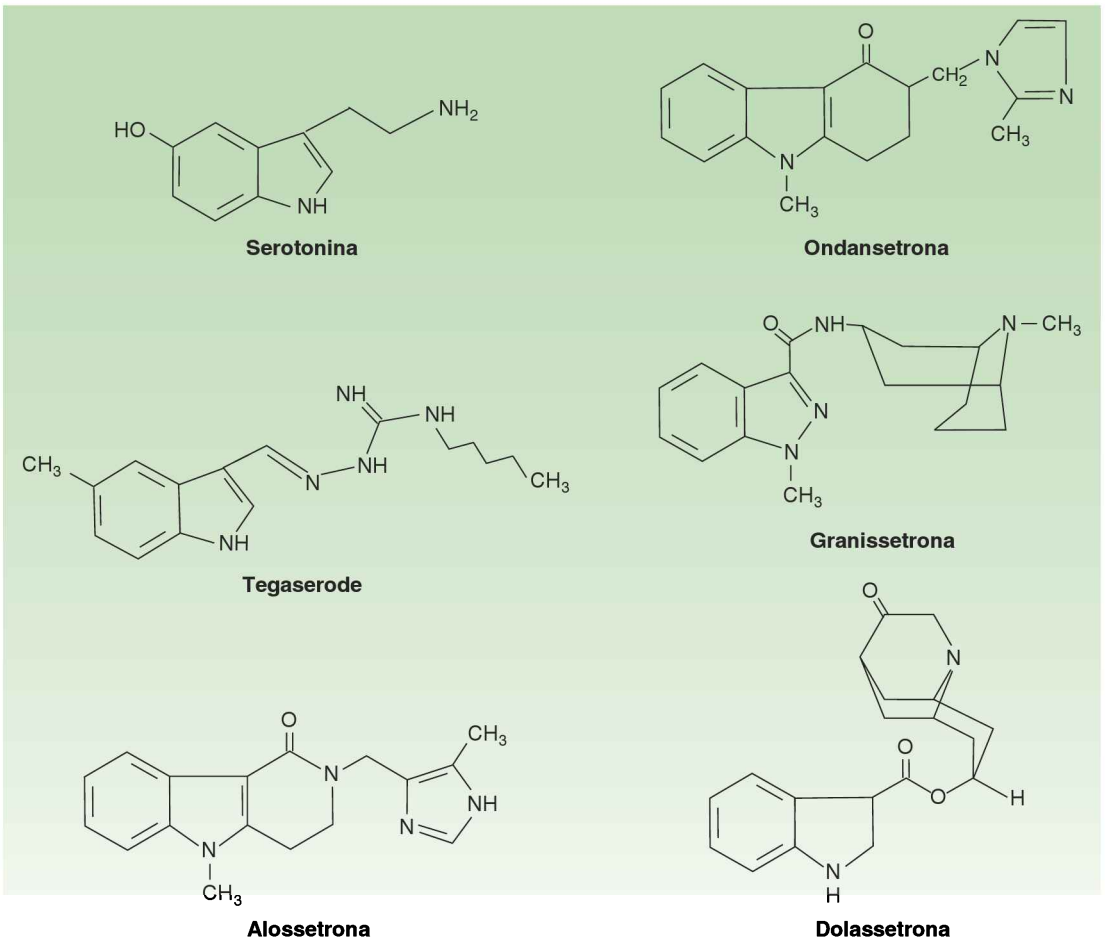


FIGURA 62-5 Estrutura química da serotonina; os antagonistas dos receptores 5-HT_3, ondansetrona, granissetona, dolassetrona e alossetrona; e o agonista parcial dos receptores 5-HT_4, tegaserode.

prazo de mulheres com SII que apresentam constipação predominante. Estudos controlados demonstraram uma melhora moderada (de cerca de 15% na satisfação global dos pacientes, bem como uma redução da intensidade da dor e distensão em pacientes tratados com tegaserode, em uma dose de 6 mg 2 vezes ao dia, em comparação com placebo. Em virtude do número aumentado de mortes cardiovasculares observadas em estudos pós-comercialização de pacientes tratados com tegaserode, o fármaco foi voluntariamente retirado do mercado.

ATIVADOR DOS CANAIS DE CLORETO

Conforme discutido, a lupiprostona é um derivado do ácido prostanoico, que estimula o canal de cloreto tipo 2 (ClC-2) no intestino delgado. Esse fármaco é usado no tratamento da constipação crônica. Recentemente, a lubiprostona foi aprovada para o tratamento de mulheres com SII com constipação predominante. A sua eficácia para homens com SII ainda não foi comprovada. A dose aprovada para tratamento da SII é de 8 mcg 2 vezes ao dia (em comparação com 24 mcg, 2 vezes ao dia, para a constipação crônica). A lubiprostona não foi comparada com outros laxantes de menor custo (p. ex., leite de magnésia). A lubiprostona está classificada dentro da categoria C para gravidez, e o seu uso deve ser evitado em mulheres em idade fértil.

■ FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

As náuseas e os vômitos podem constituir manifestações de uma ampla variedade de condições, tais como efeitos colaterais de medicações, distúrbios sistêmicos ou infecções, gravidez, disfunção vestibular, infecção do sistema nervoso central ou elevação da pressão, peritonite, distúrbios hepatobiliares, radioterapia ou quimioterapia e obstrução, dismotilidade ou infecções gastrintestinais.

FISIOPATOLOGIA

O "centro do vômito" no tronco encefálico é uma região neuronal imprecisamente organizada dentro da formação reticular lateral do bulbo, que coordena o complexo ato do vômito por meio de interações com os nervos cranianos VIII e X e redes neurais no núcleo do trato solitário, que controlam os centros respiratório, da salivação e vasomotor. Foram identificadas concentrações elevadas de receptores muscarínicos M_1, histamínicos H_1, de neurocinina I (NK_1) e serotonina 5-HT_3 no centro do vômito (Figura 62-6).

Existem quatro fontes importantes de influxo aferente para o centro do vômito:

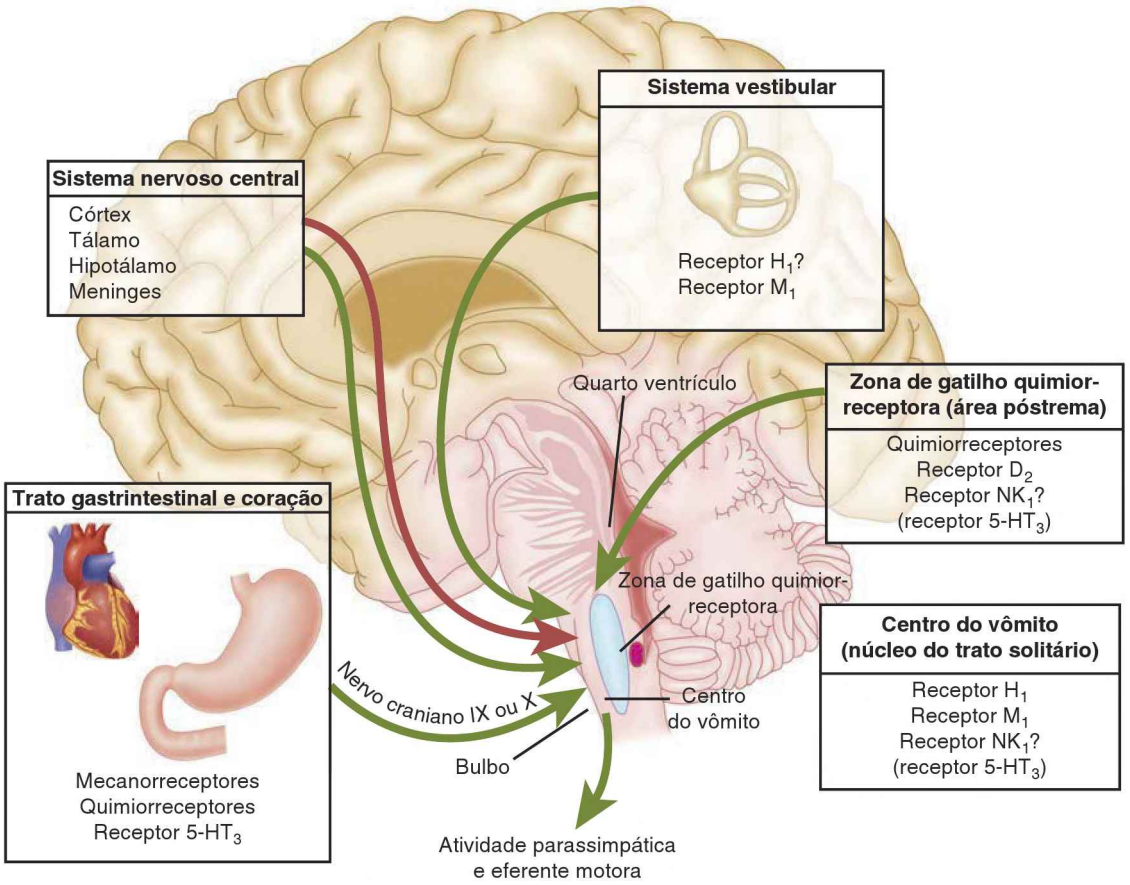


FIGURA 62-6 Vias neurológicas envolvidas na patogenia das náuseas e dos vômitos (ver o texto). (Modificada e reproduzida, com autorização, de Krakauer EL et al.: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2005;352:817.)

1. A "zona de gatilho quimiorreceptora" ou área póstrema localiza-se na extremidade caudal do quarto ventrículo. Encontra-se fora da barreira hematencefálica, porém acessível a estímulos emetogênicos no sangue ou no líquido cerebrospinal. A zona de gatilho quimiorreceptora é rica em receptores D_2 dopamínicos e receptores opioides e, possivelmente, receptores 5-HT_3 de serotonina e receptores NK_1.
2. O sistema vestibular é importante na cinetose por meio do nervo craniano VIII. É rico em receptores M_1 muscarínicos e H_1 histamínicos.
3. Os nervos aferentes vagais e espinais do trato gastrintestinal são ricos em receptores 5-HT_3. A irritação da mucosa gastrintestinal por quimioterapia, radioterapia, distensão ou gastrenterite infecciosa aguda determina a liberação de serotonina da mucosa e a ativação desses receptores, que estimulam o influxo aferente vagal para o centro do vômito e a zona de gatilho quimiorreceptora.
4. O sistema nervoso central desempenha um papel no vômito, devido a transtornos psiquiátricos, estresse e vômito antecipatório antes da quimioterapia para o câncer.

A identificação dos diferentes neurotransmissores envolvidos no vômito possibilitou o desenvolvimento de um grupo distinto de fármacos antieméticos, que possuem afinidade por vários receptores. Com frequência, são usadas associações de fármacos antieméticos com diferentes mecanismos de ação, sobretudo em pacientes com vômitos causados por agentes quimioterápicos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_3 DE SEROTONINA

Farmacocinética e farmacodinâmica

Os antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_3 possuem propriedades antieméticas potentes, que são mediadas, em parte, por meio do bloqueio dos receptores 5-HT_3 centrais no centro do vômito e na zona de gatilho quimiorreceptora, porém principalmente pelo bloqueio dos receptores 5-HT_3 periféricos nos nervos aferentes espinais e vagais intestinais extrínsecos. A ação antiemética desses fármacos limita-se aos vômitos atribuíveis à estimulação vagal (p. ex., pós-operatórios) e à quimioterapia; outros estímulos eméticos, como a cinetose, são pouco controlados.

Nos EUA, dispõe-se de quatro fármacos: **a ondansetrona, a granissetrona, a dolassetrona** e **a palonossetrona**. (A tropissetrona é outro fármaco disponível fora dos EUA.) Os primeiros três fármacos (ondansetrona, granissetrona e dolassetrona, Figura 62-5) apresentam uma meia-vida sérica de 4 a 9 horas e podem ser administrados 1 vez ao dia por via oral ou por via intravenosa. Todos esses três fármacos têm eficácia e tolerabilidade comparáveis quando administrados em doses equipotentes. A palonossetrona é um agente intravenoso mais recente, que exibe maior afinidade pelo receptor 5-HT_3 e apresenta meia-vida sérica longa de 40 horas. Todos os quatro fármacos sofrem extenso metabolismo hepático e são eliminados

por excreção renal e hepática. Entretanto, não há necessidade de redução da dose em pacientes geriátricos ou naqueles com insuficiência renal. Para pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessário reduzir a dose de ondansetrona.

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 não inibem os receptores dopamínicos ou muscarínicos. Não exercem efeitos sobre a motilidade esofágica ou gástrica, mas podem retardar o trânsito colônico.

Usos clínicos

A. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 constituem os principais agentes para a prevenção das náuseas e dos vômitos agudos induzidos pela quimioterapia. Quando usados isoladamente, esses fármacos têm pouca ou nenhuma eficácia na prevenção das náuseas e dos vômitos tardios (i.e., que ocorrem dentro de mais de 24 horas após a quimioterapia). Os fármacos são mais efetivos quando administrados em dose única por injeção intravenosa, 30 minutos antes da administração da quimioterapia, nas seguintes doses: ondansetrona, 8 mg; granissetrona, 1 mg; dolassetrona, 100 mg; ou palonossetrona, 0,25 mg. Uma dose oral única administrada 1 hora antes da quimioterapia pode ser igualmente efetiva nos seguintes esquemas: ondansetrona, 8 mg 2 vezes ao dia ou 24 mg, 1 vez ao dia; granissetrona, 2 mg; dolassetrona, 100 mg. Embora os antagonistas dos receptores 5-HT_3 sejam efetivos como fármacos isolados para a prevenção das náuseas e dos vômitos induzidos por quimioterapia, sua eficácia é potencializada pela terapia de combinação com um corticosteroide (dexametasona) e um antagonista dos receptores NK_1 (ver adiante).

B. Náuseas e vômitos pós-operatórios e pós-radioterapia

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 são utilizados na prevenção ou no tratamento das náuseas e dos vômitos pós-operatórios. Em virtude dos efeitos colaterais e das restrições aumentadas no uso de outros fármacos antieméticos, os antagonistas dos receptores 5-HT_3 estão sendo cada vez mais utilizados para essa indicação. Mostram-se também efetivos na prevenção e no tratamento das náuseas e dos vômitos em pacientes submetidos a radioterapia corporal total ou do abdome.

Efeitos colaterais

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 são agentes bem tolerados, com excelente perfil de segurança. Os efeitos colaterais mais relatados consistem em cefaleia, tontura e constipação intestinal. Todos os quatro fármacos provocam um prolongamento pequeno, porém estatisticamente significativo, do intervalo QT, que é mais pronunciado com a dolassetrona. Embora as arritmias cardíacas não tenham sido associadas ao uso da dolassetrona, esse fármaco não deve ser administrado a pacientes com prolongamento do intervalo QT nem em associação a outras medicações passíveis de prolongar esse intervalo (ver Capítulo 14).

Interações medicamentosas

Não foi relatada nenhuma interação medicamentosa significativa com os antagonistas dos receptores 5-HT_3. Todos os quatro fármacos sofrem certo grau de metabolismo pelo sistema hepático do citocromo P450, porém não parecem afetar o metabolismo de outros fármacos. Entretanto, outros fármacos podem reduzir a depuração hepática dos antagonistas dos receptores 5-HT_3, alterando a sua meia-vida.

CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona) possuem propriedades antieméticas, porém a base desses efeitos permanece desconhecida. A farmacologia dessa classe de fármacos é discutida no Capítulo 39. Esses fármacos parecem aumentar a eficácia dos antagonistas dos receptores 5-HT_3 para a prevenção das náuseas e dos vômitos agudos e tardios em pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia moderada a muito emetogênicos. Embora diversos corticosteroides tenham sido utilizados, costuma-se administrar dexametasona, em uma dose de 8 a 20 mg por via intravenosa antes da quimioterapia, seguida de 8 mg/dia por via oral, durante 2 a 4 dias.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE NEUROCININA

Os antagonistas dos receptores de neurocinina 1 (NK_1) possuem propriedades antieméticas, que são mediadas através de bloqueio central na área póstrema. O **aprepitanto** (uma formulação oral) é um antagonista altamente seletivo dos receptores NK_1, que atravessa a barreira hematencefálica e ocupa os receptores NK_1 cerebrais. Não tem nenhuma afinidade pelos receptores de serotonina, dopamina ou corticosteroides. O **fosaprepitanto** é uma formulação intravenosa convertida em aprepitanto dentro de 30 minutos após a sua infusão.

Farmacocinética

A biodisponibilidade oral do aprepitanto é de 65%, e a sua meia-vida sérica é de 12 horas. O aprepitanto é metabolizado pelo fígado, principalmente pela via CYP3A4.

Usos clínicos

O aprepitanto é usado em associação com antagonistas dos receptores 5-HT_3 e corticosteroides na prevenção das náuseas e dos vômitos tardios e agudos em consequência de esquemas quimioterápicos muito emetogênicos. A terapia combinada com aprepitanto, um antagonista dos receptores 5-HT_3 e dexametasona impede a ocorrência de vômitos agudos em 80 a 90% dos pacientes, em comparação com menos de 70% tratados sem aprepitanto. Ocorre prevenção dos vômitos tardios em mais de 70% dos pacientes que recebem terapia combinada *versus* 30 a 50% tratados sem aprepitanto. Os antagonistas dos receptores NK_1 podem ser administrados por 3 dias, de acordo com o seguinte esquema: 125 mg de aprepitanto oral ou 115 mg de fosaprepitanto intravenoso, administrados 1 hora antes da quimioterapia e seguidos de aprepitanto oral, 80 mg/dia, durante 2 dias após a quimioterapia.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

O aprepitanto pode estar associado a fadiga, tontura e diarreia. O fármaco é metabolizado pela CYP3A4 e pode inibir o metabolismo de outros fármacos metabolizados pela via da CYP3A4. Vários fármacos quimioterápicos são metabolizados pela CYP3A4, como o docetaxel, o paclitaxel, o etopósido, a irinotecana, o imatinibe, a vimblastina e a vincristina. Os fármacos que inibem o metabolismo da CYP3A4 podem aumentar significativamente os níveis plasmáticos de aprepitanto (p. ex.,

cetoconazol, ciprofloxacino, claritromicina, nefazodona, ritonavir, nelfinavir, verapamil e quinidina). O aprepitanto diminui a razão normalizada internacional (INR) em pacientes em uso de varfarina.

FENOTIAZINAS E BUTIROFENONAS

As fenotiazinas são fármacos antipsicóticos, que podem ser utilizadas pelas suas potentes propriedades antieméticas e sedativas (ver Capítulo 29). As propriedades antieméticas das fenotiazinas são mediadas por meio da inibição dos receptores dopamínicos e muscarínicos. As propriedades sedativas devem-se à sua atividade anti-histamínica. Os agentes mais comumente usados como antieméticos são a **proclorperazina**, a **prometazina** e a **tietilperazina**.

As butirofenonas antipsicóticas também possuem propriedades antieméticas, em virtude do bloqueio dopaminérgico central (ver Capítulo 29). O principal agente utilizado é o **droperidol**, que pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa. Em doses antieméticas, o droperidol é um sedativo bastante forte. Anteriormente, era muito utilizado para as náuseas e para os vômitos pós-operatórios, em associação com opiáceos e benzodiazepínicos, com vistas à sedação em procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, à neuroleptanalgesia e à indução e manutenção da anestesia geral. Podem ocorrer efeitos extrapiramidais e hipotensão. O droperidol pode prolongar o intervalo QT, resultando, raramente, em episódios fatais de taquicardia ventricular, incluindo *torsades de pointes*. Por conseguinte, o droperidol não deve ser administrado a pacientes com prolongamento do intervalo QT e só deve ser usado em pacientes que não responderam de modo satisfatório a fármacos alternativos.

BENZAMIDAS SUBSTITUÍDAS

As benzamidas substituídas incluem a **metoclopramida** (já abordada) e a **trimetobenzamida**. Acredita-se que o principal mecanismo de ação antiemética desses fármacos consiste no bloqueio dos receptores dopamínicos. A trimetobenzamida também apresenta atividade anti-histamínica fraca. Para a prevenção e o tratamento das náuseas e dos vômitos, a metoclopramida pode ser administrada na dose relativamente alta de 10 a 20 mg por via oral ou intravenosa, a cada 6 horas. A dose habitual de trimetobenzamida é de 300 mg por via oral ou 200 mg por injeção intramuscular. Os principais efeitos colaterais desses antagonistas dopamínicos centrais são extrapiramidais: inquietação, distonia e sintomas parkinsonianos.

ANTI-HISTAMÍNICOS H_1 E FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

A farmacologia dos anticolinérgicos é discutida no Capítulo 8, e a dos fármacos anti-histamínicos H_1, no Capítulo 16. Como agentes isolados, esses fármacos possuem atividade antiemética fraca, embora sejam de particular utilidade na prevenção ou no tratamento da cinetose. Seu uso pode ser limitado pela ocorrência de tontura, sedação, confusão, boca seca, cicloplegia e retenção urinária. A **difenidramina** e um de seus sais, o **dimenidrinato**, são antagonistas dos receptores H_1 de histamina de primeira geração, que também possuem propriedades anticolinérgicas significativas. Em virtude de suas propriedades sedativas, a difenidramina é muito utilizada em associação com outros antieméticos para o tratamento dos vômitos induzidos pela quimioterapia. A **meclizina** é um fármaco anti-histamínico H_1 com propriedades anticolinérgicas mínimas, que também produz menos sedação. É utilizada na prevenção da cinetose e no tratamento da vertigem causada por disfunção do labirinto.

A **hioscina** (escopolamina), um protótipo dos antagonistas dos receptores muscarínicos, é um dos melhores agentes para a prevenção da cinetose. Entretanto, apresenta uma incidência muito alta de efeitos anticolinérgicos quando administrada por via oral ou parenteral. É mais bem tolerada na forma de adesivo transdérmico. A sua superioridade em relação ao dimenidrinato não foi comprovada.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos, como o lorazepam ou o diazepam, são utilizados antes do início da quimioterapia para reduzir os vômitos antecipatórios ou os vômitos causados pela ansiedade. A farmacologia desses fármacos é apresentada no Capítulo 22.

CANABINOIDES

O **dronabinol** é um Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC), a principal substância química psicoativa na maconha (ver Capítulo 32). Após ingestão oral, o fármaco é quase todo absorvido, porém sofre metabolismo hepático de primeira passagem significativo. Os metabólitos são excretados lentamente durante vários dias a semanas nas fezes e na urina. À semelhança da maconha não purificada, o dronabinol é um fármaco psicoativo utilizado clinicamente como estimulante do apetite e como antiemético; todavia, os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não estão elucidados. Devido à disponibilidade de fármacos mais efetivos, o dronabinol, hoje, é pouco usado na prevenção das náuseas e dos vômitos induzidos por quimioterapia. A terapia de combinação com fenotiazinas proporciona uma ação antiemética sinérgica e parece atenuar os efeitos colaterais de ambos os agentes. O dronabinol é, geralmente, administrado em uma dose de 5 mg/m^2, antes da quimioterapia, e a cada 2 a 4 horas, quando necessário. Os efeitos colaterais consistem em euforia, disforia, sedação, alucinações, boca seca e aumento do apetite. Apresenta alguns efeitos autônomos, que podem resultar em taquicardia, congestão da conjuntiva e hipotensão ortostática. O dronabinol não apresenta interações medicamentosas significativas, mas pode potencializar os efeitos clínicos de outros fármacos psicoativos.

A **nabilona** é um análogo do THC, disponível em outros países e atualmente aprovada para uso nos EUA.

■ FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A doença inflamatória intestinal (DII) compreende duas doenças distintas: a colite ulcerativa e a doença de Crohn. A etiologia e a patogenia desses distúrbios permanecem desconhecidas. Por esse motivo, o tratamento farmacológico dos distúrbios intestinais inflamatórios com frequência envolve fármacos que

pertencem a diferentes classes terapêuticas e que possuem mecanismos de ação anti-inflamatória diferentes, porém inespecíficos. Os fármacos empregados no tratamento da doença inflamatória intestinal são selecionados com base na gravidade da doença, resposta e toxicidade medicamentosa (Figura 62-7).

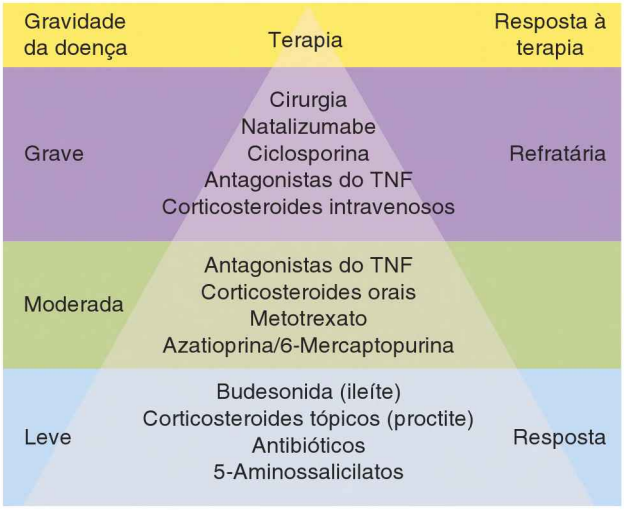


FIGURA 62-7 Modelo de pirâmide terapêutica como abordagem para as doenças inflamatórias intestinais. A escolha do tratamento baseia-se tanto na gravidade da doença quanto na resposta à terapia. Os agentes localizados na base da pirâmide são menos eficazes, porém apresentam menor risco de efeitos colaterais graves. Os fármacos podem ser utilizados isoladamente ou em várias associações. Pacientes com doença leve podem ser tratados com 5-aminossalicilatos (com colite ulcerativa ou colite de Crohn), corticosteroides tópicos (colite ulcerativa), antibióticos (colite de Crohn ou doença perianal de Crohn) ou budesonida (ileíte de Crohn). Pacientes com doença moderada ou aqueles que não respondem à terapia inicial para a doença leve podem ser tratados com corticosteroides orais com vistas à remissão da doença, imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) para promover ou manter a remissão da doença, ou com anticorpos anti-TNF. Pacientes com doença moderada que não respondem a outras terapias ou aqueles com doença grave podem necessitar de corticosteroides intravenosos, anticorpos anti-TNF ou cirurgia. O natalizumabe é reservado para pacientes com doença de Crohn grave que não responderam aos imunomoduladores e antagonistas do TNF. A ciclosporina é utilizada primariamente para pacientes com colite ulcerativa grave que não responderam a um ciclo de corticosteroides intravenosos. TNF, fator de necrose tumoral.

AMINOSSALICILATOS

Química e formulações

Os fármacos que contêm **ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)** foram utilizados com sucesso durante décadas no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Figura 62-8). O 5-ASA difere do ácido salicílico apenas pela adição de um grupo amino na posição 5 (meta). Acredita-se que os aminossalicilatos atuam topicamente (e não em nível sistêmico) nas áreas de mucosa gastrintestinal enferma. Até 80% do 5-ASA aquoso não formulado são absorvidos pelo intestino delgado e não alcança em quantidades apreciáveis a parte distal do intestino delgado ou o colo. Para superar a rápida absorção do 5-ASA pela porção proximal do intestino delgado, foram desenvolvidas diversas formulações visando liberar o fármaco em vários segmentos distais do intestino delgado ou no colo. Essas formulações incluem a **sulfassalazina**, a **olsalazina**, a **balsalazida** e várias formas de **mesalazina (mesalamina)**.

A. Compostos azo

A sulfassalazina, a balsalazida e a olsalazina contêm 5-ASA ligado por uma ligação azo (N=N) a um composto inerte ou a outra molécula de 5-ASA (Figura 62-8). Na sulfassalazina, o 5-ASA liga-se a uma sulfapiridina; na balsalazida, o 5-ASA está ligado à 4-aminobenzoil-β-alanina; na olsalazina, ocorre ligação de duas moléculas de 5-ASA. A estrutura azo diminui bastante a absorção do fármaco original pelo intestino delgado. No íleo terminal e no colo, as bactérias residentes clivam a ligação azo por meio de uma enzima azorredutase, liberando o 5-ASA ativo. Em consequência, o fármaco ativo torna-se disponível em altas concentrações no íleo terminal ou no colo.

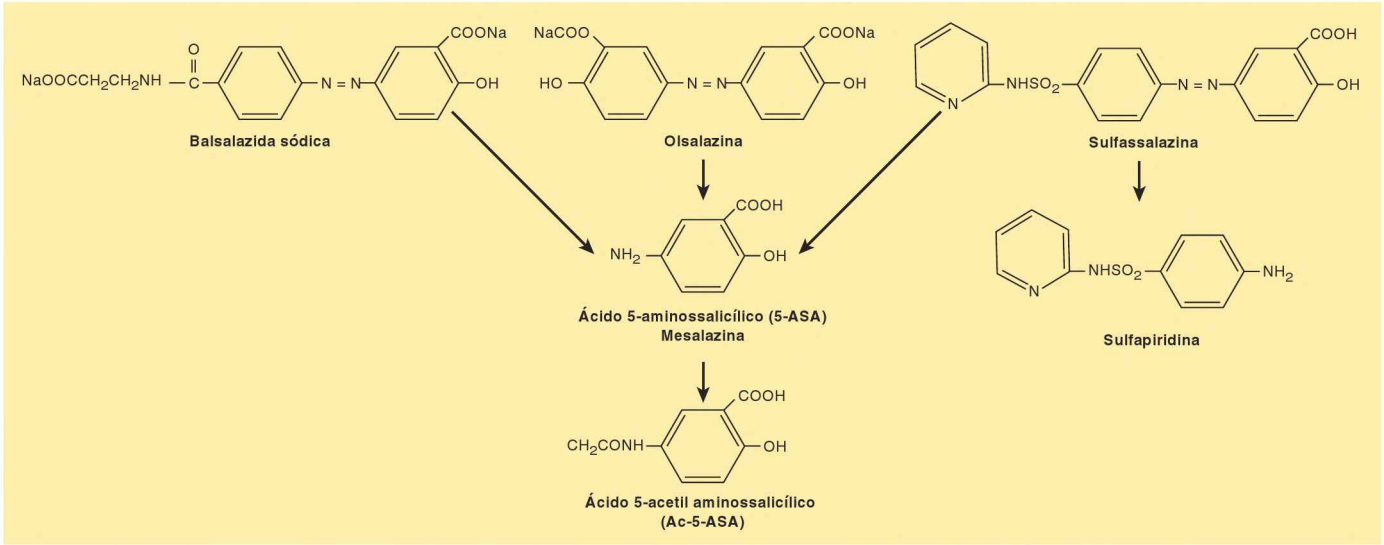


FIGURA 62-8 Estruturas químicas e metabolismo dos aminossalicilatos. Os compostos azo (balsalazida, olsalazina, sulfassalazina) são convertidos pela azorredutase bacteriana em ácido 5-aminossalicílico (mesalazina [mesalamina]), o componente terapêutico ativo.

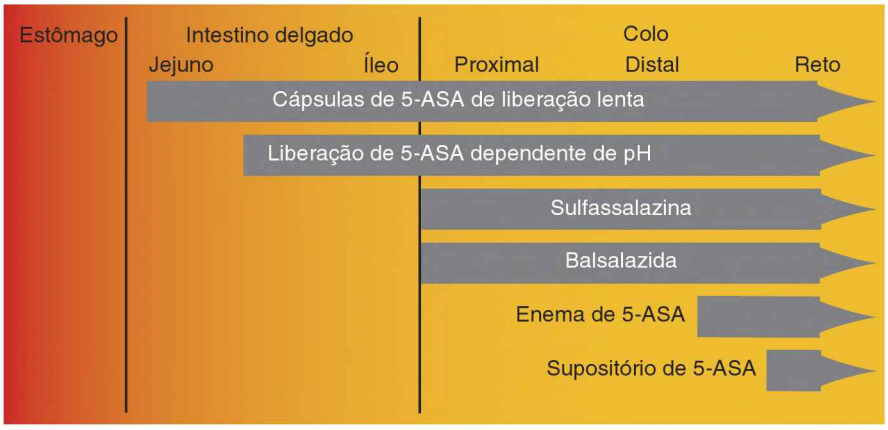


FIGURA 62-9 Locais de liberação do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) de diferentes formulações no intestino delgado e intestino grosso.

B. Compostos de mesalazina (mesalamina)

Foram desenvolvidas outras formulações comerciais que acondicionam o próprio 5-ASA de várias maneiras, a fim de liberar o fármaco em diferentes segmentos do intestino delgado ou intestino grosso. Essas formulações de 5-ASA são genericamente conhecidas como **mesalamina**. Uma dessas formulações de mesalazina contém micrograânulos de liberação programada, os quais liberam o 5-ASA em toda a extensão do intestino delgado (Figura 62-9). Em outras, o 5-ASA é recoberto por uma resina sensível ao pH, que se dissolve em pH de 6 a 7 (o pH encontrado no íleo distal e colo proximal). Outra formulação disponível também utiliza uma resina dependente de pH, que envolve um núcleo de multimatriz. Com a dissolução da resina sensível ao pH no colo, a água penetra lentamente no núcleo hidrofílico e lipofílico, com liberação lenta de mesalamina em toda a extensão do colo. O 5-ASA também pode ser liberado em altas concentrações no reto e no colo sigmoide por meio de formulações de enema ou supositórios.

Farmacocinética e farmacodinâmica

Embora o 5-ASA não formulado seja absorvido de imediato pelo intestino delgado, a sua absorção pelo colo é extremamente lenta. Em contrapartida, cerca de 20 a 30% do 5-ASA das formulações orais atuais de mesalazina sofrem absorção sistêmica no intestino delgado. O 5-ASA absorvido sofre *N*-acetilação no epitélio intestinal e no fígado, resultando em um metabólito que não possui atividade anti-inflamatória significativa. O metabólito acetilado é excretado pelos rins.

Entre os compostos azo, 10% da sulfassalazina e menos de 1% da balsalazida são absorvidos na forma de compostos nativos. Após decomposição da sulfassalazina pela azorredutase, mais de 85% da molécula carreadora de sulfapiridina sofrem absorção pelo colo. A sulfapiridina sofre metabolismo (incluindo acetilação), seguido de excreção renal. Em contrapartida, após a decomposição da azorredutase, mais de 70% do peptídeo carreador são recuperados em sua forma intacta nas fezes, ocorrendo absorção sistêmica de apenas uma pequena quantidade.

O mecanismo de ação do 5-ASA não está bem esclarecido. A ação primária do salicilato e de outros AINEs deve-se ao bloqueio da síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclo-oxigenase. Todavia, os aminossalicilatos possuem efeitos variáveis sobre a produção de prostaglandinas. Acredita-se que o 5-ASA modula os mediadores inflamatórios derivados das vias da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase. Outros mecanismos potenciais de ação dos fármacos de 5-ASA estão relacionados com a sua capacidade de interferir na produção das citosinas inflamatórias. O 5-ASA inibe a atividade do fator nuclear κB (NF-κB), um importante fator de transcrição das citosinas pró-inflamatórias. O 5-ASA também pode inibir as funções celulares das células destruidoras naturais, dos linfócitos da mucosa e dos macrófagos, podendo remover metabólitos reativos do oxigênio.

Usos clínicos

Os fármacos de 5-ASA induzem e mantêm a remissão na colite ulcerativa e são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da colite ulceratina ativa de leve a moderada. Sua eficácia na doença de Crohn ainda não está comprovada, embora muitos médicos utilizem fármacos de 5-ASA como terapia de primeira linha para a doença leve a moderada que acomete o colo ou o íleo distal.

A eficácia da terapia com 5-ASA depende, em parte, da obtenção de concentrações elevadas do fármaco no local da doença ativa. Por conseguinte, os supositórios ou enemas de 5-ASA mostram-se úteis em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn restrita ao reto (proctite) ou ao colo distal (proctossigmoidite). Nos pacientes com colite ulcerativa ou colite de Crohn que se estende até o colo proximal, tanto os compostos azo quanto as formulações de mesalazina são úteis. Para o tratamento da doença de Crohn que acomete o intestino delgado, os compostos de mesalazina, que liberam 5-ASA no intestino delgado, têm uma vantagem teórica sobre os compostos azo.

Efeitos colaterais

A sulfassalazina apresenta uma elevada incidência de efeitos colaterais, a maioria atribuível aos efeitos sistêmicos da molécula de sulfapiridina. Os acetiladores lentos da sulfapiridina apresentam efeitos colaterais mais frequentes e mais graves do que os acetiladores rápidos. Até 40% dos pacientes não conseguem tolerar doses terapêuticas de sulfassalazina. Os problemas mais comuns estão relacionados com a dose e consistem em náuseas, desconforto gastrintestinal, cefaleias, artralgias, mialgias, supressão da medula óssea e mal-estar. A hipersensibilidade à sulfapiridina (ou, raramente, ao 5-ASA) pode resultar em febre, dermatite esfoliativa, pancreatite, pneumonite, anemia

hemolítica, pericardite ou hepatite. A sulfassalazina também tem sido associada a oligospermia, que desaparece com a interrupção do fármaco. A sulfassalazina compromete a absorção e o processamento do folato; por conseguinte, recomenda-se uma suplementação dietética com 1 mg/dia de ácido fólico.

Diferentemente da sulfassalazina, outras formulações de aminossalicilatos são bem toleradas. Na maioria dos estudos clínicos conduzidos, a frequência de eventos adversos associados ao fármaco assemelha-se àquela observada em pacientes tratados com placebo. Por motivos ainda não esclarecidos, a olsalazina pode estimular a ocorrência de diarreia secretora — que não deve ser confundida com a doença inflamatória intestinal ativa — em 10% dos pacientes. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade raras com todos os aminossalicilatos, porém muito menos comuns do que com a sulfassalazina. Estudos cuidadosos documentaram alterações sutis, indicando lesão tubular renal em pacientes tratados com altas doses de aminossalicilatos. Foram relatados casos raros de nefrite intersticial, sobretudo em associação a doses altas de formulações de mesalazina, podendo o processo ser atribuído aos níveis séricos mais elevados de 5-ASA alcançados com esses fármacos. A sulfassalazina e outros aminossalicilatos raramente provocam o agravamento da colite, que pode ser interpretado de modo incorreto como colite refratária.

GLICOCORTICOIDES

Farmacocinética e farmacodinâmica

Na prática gastrintestinal, a prednisona e a prednisolona constituem os glicocorticoides orais usados com mais frequência. Esses fármacos têm duração intermediária de atividade biológica, permitindo a administração de uma dose 1 vez ao dia.

Os enemas, a espuma ou os supositórios de hidrocortisona são utilizados para maximizar os efeitos sobre o tecido colônico e minimizar a absorção sistêmica por meio de tratamento tópico da doença inflamatória intestinal ativa no reto e no colo sigmoide. A absorção de hidrocortisona é reduzida com a sua administração retal, embora 15 a 30% da dose administrada sejam absorvidos.

A **budesonida** é um potente análogo sintético da prednisolona, que possui alta afinidade pelo receptor de glicocorticoides, mas que sofre rápido metabolismo hepático de primeira passagem (em parte pela CYP3A4), resultando em baixa biodisponibilidade oral. Dispõe-se de uma formulação oral de liberação controlada de budesonida, que libera o fármaco no íleo distal e colo, onde é absorvido. A biodisponibilidade das cápsulas de budesonida de liberação controlada é de cerca de 10%.

Como em outros tecidos, os glicocorticoides inibem a produção das citosinas inflamatórias (TNF-α, IL-1) e das quimiocinas (IL-8); reduzem a expressão das moléculas de adesão das células inflamatórias, e inibem a transcrição gênica da óxido nítrico sintase, fosfolipase A_2, ciclo-oxigenase-2 e NF-κB.

Usos clínicos

Os glicocorticoides são bastante utilizados no tratamento de pacientes com doença inflamatória intestinal ativa moderada a grave. A doença ativa costuma ser tratada com uma dose oral inicial de 40 a 60 mg/dia de prednisona ou prednisolona. O uso de doses mais altas não demonstrou ser mais eficaz e produz efeitos colaterais significativamente maiores. Quando o paciente responde à terapia inicial (em geral, dentro de 1 a 2 semanas), a dose é reduzida de modo gradual, para minimizar o desenvolvimento dos efeitos colaterais. Em pacientes com enfermidade grave, os fármacos são administrados por via intravenosa.

Para o tratamento da doença inflamatória intestinal que acomete o reto ou o colo sigmoide, prefere-se a administração retal de glicocorticoides, em virtude de sua menor absorção sistêmica.

A budesonida oral de liberação controlada (9 mg/dia) é utilizada no tratamento da doença de Crohn leve a moderada que acomete o íleo e o colo proximal. Parece um pouco menos efetiva do que a prednisolona na obtenção de uma remissão clínica, porém apresenta um número significativamente menor de efeitos colaterais.

Os corticosteroides não são úteis para manter a remissão da doença. Para esse propósito, devem-se utilizar outras medicações, como aminossalicilatos ou agentes imunossupressores.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos dos glicocorticoides são considerados no Capítulo 39.

ANÁLOGOS DA PURINA: AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA

Farmacocinética e farmacodinâmica

A azatioprina e a 6-mercaptopurina (6-MP) são antimetabólitos da purina, com propriedades imunossupressoras (ver Capítulos 54 e 55).

A biodisponibilidade da azatioprina (80%) é maior do que a da 6-MP (50%). Após absorção, a azatioprina é rapidamente convertida em 6-MP por meio de um processo não enzimático. Na sequência, a 6-mercaptopurina sofre biotransformação complexa por meio de enzimas catabólicas competitivas (xantina oxidase e tiopurina metiltransferase), as quais produzem metabólitos inativos, bem como por meio de vias anabólicas que levam à formação de nucleotídeos de tioguanina ativos. A azatioprina e a 6-MP apresentam meia-vida sérica de menos de 2 horas; entretanto, os nucleotídeos de 6-tioguanina ativos concentram-se nas células, resultando em meia-vida prolongada de vários dias. A cinética prolongada do nucleotídeo de 6-tioguanina resulta em demora mediana de 17 semanas para o aparecimento do benefício terapêutico da azatioprina ou 6-MP orais em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Usos clínicos

A azatioprina e a 6-MP são agentes importantes na indução e na manutenção da remissão da colite ulcerativa e da doença de Crohn. Embora a dose ideal seja incerta, os pacientes com atividade normal da tiopurina-*S*-metiltransferase (TPMT) (ver a seguir) são tratados, em sua maioria, com 6-MP, em uma dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, ou com azatioprina, em uma dose de 2 a 2,5 mg/kg/dia. Depois de 3 a 6 meses de tratamento, 50 a 60% dos pacientes com doença ativa obtêm remissão. Esses agentes ajudam a manter a remissão em até 80% dos pacientes. Entre os indivíduos que dependem de terapia prolongada com glicocorticoides para controle da doença ativa, os análogos da purina possibilitam uma redução da dose ou eliminação dos esteroides na maioria dos casos.

Efeitos colaterais

Os efeitos tóxicos da azatioprina ou da 6-MP relacionados com a dose consistem em náuseas, vômitos, depressão da medula óssea (levando ao desenvolvimento de leucopenia, macrocitose, anemia ou trombocitopenia) e hepatotoxicidade. Em todos os pacientes, é necessário proceder a uma monitoração laboratorial de rotina, com hemograma completo e provas de função hepática. Em geral, a leucopenia ou a elevação dos valores da bioquímica hepática respondem a uma redução da dose do fármaco. A leucopenia grave pode predispor a infecções oportunistas; há possibilidade de responder ao tratamento com fator de estimulação dos granulócitos. O catabolismo da 6-MP pela TPMT apresenta-se baixo em 11% da população e ausente em 0,3%, levando à produção aumentada dos metabólitos ativos da 6-tioguanina e maior risco de depressão da medula óssea. Os níveis de TPMT podem ser determinados antes de se iniciar o tratamento. Esses fármacos não devem ser administrados a pacientes na ausência de atividade da TPMT e devem ser iniciados em doses mais baixas naqueles que apresentam atividade intermediária. Ocorrem reações de hipersensibilidade à azatioprina ou à 6-MP em 5% dos pacientes. Essas reações incluem febre, exantema, pancreatite, diarreia e hepatite.

À semelhança da situação observada com receptores de transplante submetidos a tratamento prolongado com 6-MP ou azatioprina, parece haver um risco aumentado de linfoma entre pacientes com doença inflamatória intestinal. Esses fármacos atravessam a placenta; todavia, existem muitos relatos de gestações bem-sucedidas em mulheres em uso desses fármacos, e o risco de teratogenicidade parece ser pequeno.

Interações medicamentosas

O alopurinol diminui bastante o catabolismo dos análogos da purina pela xantina oxidase, aumentando potencialmente os nucleotídeos de 6-tioguanina ativos, que podem resultar em leucopenia grave. Não se deve administrar alopurinol a pacientes em uso de 6-MP ou de azatioprina, exceto em situações com monitoração cuidadosa.

METOTREXATO

Farmacocinética e farmacodinâmica

O metotrexato é outro antimetabólito que exerce efeitos benéficos em diversos casos de doenças inflamatórias crônicas, inclusive na doença de Crohn e na artrite reumatoide (ver Capítulo 36), bem como no câncer (ver Capítulo 54). O metotrexato pode ser administrado por via oral, subcutânea ou intramuscular. A biodisponibilidade oral relatada é de 50 a 90% nas doses utilizadas em pacientes com doenças inflamatórias crônicas. O metotrexato por via intramuscular ou subcutânea exibe biodisponibilidade quase completa.

O principal mecanismo de ação consiste na inibição da dihidrofolato redutase, uma enzima importante na produção de timidina e purinas. Nas altas doses empregadas para quimioterapia, o metotrexato inibe a proliferação celular. Todavia, nas baixas doses prescritas para o tratamento da doença inflamatória intestinal (12 a 25 mg/semana), os efeitos antiproliferativos podem não ser evidentes. O metotrexato pode interferir nas ações inflamatórias da interleucina-1. Além disso, pode estimular a liberação aumentada de adenosina, um autacoide antiinflamatório endógeno. O metotrexato também pode estimular a apoptose e a morte dos linfócitos T ativados.

Usos clínicos

O metotrexato é utilizado para induzir e manter a remissão em pacientes com doença de Crohn. A sua eficácia na colite ulcerativa é incerta. Para induzir remissão, os pacientes são tratados com 15 a 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, por injeção subcutânea. Se for obtida uma resposta satisfatória dentro de 8 a 12 semanas, a dose é reduzida para 15 mg/semana.

Efeitos colaterais

Em doses mais altas, o metotrexato pode causar depressão da medula óssea, anemia megaloblástica, alopecia e mucosite. Nas doses utilizadas para o tratamento da doença inflamatória intestinal, esses eventos são incomuns, porém justificam uma redução da dose caso ocorram. A suplementação com folato diminui o risco desses eventos, sem comprometer a ação anti-inflamatória.

Em pacientes com psoríase tratada com metotrexato, é comum a ocorrência de lesão hepática; todavia, nos pacientes com doença inflamatória intestinal e com artrite reumatoide, o risco é significativamente menor. A insuficiência renal pode aumentar o risco de acúmulo e toxicidade hepática.

TERAPIA COM ANTIFATOR DE NECROSE TUMORAL

Farmacocinética e farmacodinâmica

Ocorre desregulação da resposta das células T auxiliares do tipo 1 (TH1) e das células T reguladoras (Tregs) na doença inflamatória intestinal, sobretudo na doença de Crohn. Uma das citosinas pró-inflamatórias essenciais na doença inflamatória intestinal é o fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é produzido pelo sistema imune inato (p. ex., células dendríticas, macrófagos), pelo sistema imune adaptativo (particularmente as células TH1) e por células não imunes (fibroblastos, células musculares lisas). O TNF ocorre em duas formas biologicamente ativas: TNF solúvel e TNF ligado à membrana. A atividade biológica do TNF solúvel e do ligado à membrana é mediada pela sua ligação aos fatores de TNF (TNFR), que estão presentes em algumas células (em particular nas células TH1, nas células imunes inatas e nos fibroblastos). A ligação do TNF ao TNFR ativa inicialmente componentes, inclusive o NF-κB, que estimulam a transcrição, o crescimento e a expansão. As ações biológicas atribuídas à ativação do TNFR compreendem liberação de citosinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, ativação e proliferação das células T, produção de colágeno pelos fibroblastos, suprarregulação das moléculas de adesão endoteliais responsáveis pela migração dos leucócitos e estimulação dos reagentes de fase aguda hepáticos. A ativação do TNFR pode levar à apoptose (morte celular programada) das células ativadas.

Três anticorpos monoclonais dirigidos contra o TNF humano estão aprovados para o tratamento da doença inflamatória intestinal: o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe (Tabela 62-3). O infliximabe e o adalimumabe são anticorpos da subclasse IgG_1. O certolizumabe é um anticorpo recombinante que contém um fragmento Fab, que é conjugado com polietilenoglicol (PEG), mas que carece de uma porção Fc. As porções Fab do infliximabe e do certolizumabe são anticorpos

TABELA 62-3 Anticorpos anti-TNF usados na doença inflamatória intestinal

	Infliximabe	Adalimumabe	Certolizumabe
Classe	Anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal
% Humano	75%	100%	95%
Estrutura	IgG_1	IgG_1	Fragmento Fab fixado ao PEG (falta a porção Fc)
Via de administração	Intravenosa	Subcutânea	Subcutânea
Meia-vida	8-10 dias	10-20 dias	14 dias
Neutraliza o TNF solúvel	Sim	Sim	Sim
Neutraliza o TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Sim
Induz apoptose das células que expressam TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Não
Citotoxicidade mediada por complemento das células que expressam o TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Não
Dose de indução	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6	160 mg, 80 mg e 40 mg nas semanas 0, 2 e 4	400 mg nas semanas 0, 2 e 4
Dose de manutenção	5 mg/kg a cada 8 semanas	40 mg a cada 2 semanas	400 mg a cada 4 semanas

TNF, fator de necrose tumoral.

murinos-humanos quiméricos, enquanto o adalimumabe é totalmente humanizado. O infliximabe é administrado na forma de infusão intravenosa. Em doses terapêuticas de 5 a 10 mg/kg, a meia-vida do infliximabe é de cerca de 8 a 10 dias, resultando em desaparecimento dos anticorpos do plasma no decorrer de 8 a 12 semanas. O adalimumabe e o certolizumabe são administrados por injeção subcutânea. A meia-vida de ambos é de cerca de 2 semanas.

Todos os três fármacos associam-se com alta afinidade ao TNF solúvel e ligado à membrana, impedindo a ligação da citosina a seus receptores. A ligação dos três anticorpos ao TNF ligado à membrana também provoca sinalização inversa, suprimindo a liberação de citosina. Quando o infliximabe ou o adalimumabe conectam-se ao TNF ligado à membrana, a porção Fc da região da IgG_1 humana promove apoptose mediada por anticorpo, ativação do complemento e citotoxicidade celular dos linfócitos T ativados e macrófagos. O certolizumabe, que não tem uma porção Fc, carece dessas propriedades.

Usos clínicos

Todos os três fármacos estão aprovados para o tratamento agudo e crônico de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. O infliximabe também está aprovado para o tratamento agudo e crônico da colite ulcerativa moderada a grave. Com terapia de indução, todos os três fármacos levam a uma melhoria sintomática em 60% dos pacientes com doença de Crohn moderada a grave e a uma remissão da doença em 30%, inclusive pacientes que dependiam de glicocorticoides ou que não responderam ao tratamento com 6-MP ou metotrexato. O tempo mediano para a obtenção de uma resposta clínica é de 2 semanas. A terapia de indução é geralmente administrada da seguinte maneira: infliximabe, infusão intravenosa de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6; adalimumabe, 160 mg (em doses fracionadas) de início e injeção subcutânea de 80 mg dentro de 2 semanas; certolizumabe, injeção subcutânea de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Os pacientes que respondem podem ser tratados com terapia de manutenção crônica, da seguinte maneira: infliximabe, infusão intravenosa de 5 mg/kg a cada 8 semanas; adalimumabe, injeção subcutânea de 40 mg a cada 2 semanas; certolizumabe, injeção subcutânea de 400 mg a cada 4 semanas. Com terapia regularmente administrada e crônica, a resposta clínica é mantida em mais de 60% dos pacientes, e obtém-se uma remissão da doença em 40% dos casos. Entretanto, cerca de 33% dos pacientes acabam perdendo a capacidade de resposta, apesar de doses mais altas ou de injeções mais frequentes. A perda da resposta em muitos pacientes talvez se deva ao desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra o anticorpo anti-TNF ou a outros mecanismos.

O infliximabe está aprovado para o tratamento de pacientes com colite ulcerativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada à mesalazina ou aos corticosteroides. Após terapia de indução com 5 a 10 mg/semana, nas semanas 0, 2 e 6, 70% dos pacientes apresentam uma resposta clínica, e cerca de 33% obtêm uma remissão clínica. Com infusões de manutenção contínuas a cada 8 semanas, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam resposta clínica duradoura.

Efeitos colaterais

Ocorrem eventos colaterais graves em até 6% dos pacientes submetidos à terapia com anti-TNF. O efeito adverso mais importante desses fármacos consiste em infecção em consequência da supressão da resposta inflamatória TH1. Isso pode levar a infecções graves, como sepse bacteriana, tuberculose, microrganismos fúngicos invasivos, reativação da hepatite B, listeriose e outras infecções oportunistas. Ocorre reativação da tuberculose latente, com disseminação. Antes da administração da terapia com anti-TNF, todos os pacientes devem ser submetidos a um teste cutâneo com tuberculina ou a ensaios de liberação de interferona gama. A terapia profilática para a tuberculose justifica-se para pacientes com testes positivos antes de iniciar a terapia com anti-TNF. As infecções mais comuns, porém habitualmente menos graves incluem infecções respiratórias altas (sinusite, bronquite e pneumonia) e celulite.

O risco de infecções graves aumenta muito em pacientes em uso concomitante de corticosteroides.

Pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra o anticorpo (ATA) com os três fármacos. Esses anticorpos podem atenuar ou eliminar a resposta clínica e aumentar a probabilidade de desenvolvimento de reações agudas ou tardias à infusão ou injeção. A formação de anticorpos tem muito menos probabilidade de ocorrer em pacientes que recebem terapia episódica com anti-TNF, em lugar de esquemas regulares de injeções. Em pacientes com terapia de manutenção crônica, a prevalência de ATA é de 10% com o infliximabe, de 8% com o certolizumabe e 3% com o adalimumabe. O desenvolvimento de anticorpos também é menos provável em pacientes que recebem terapia concomitante com imunomoduladores (i.e., 6-MP ou metotrexato). O tratamento concomitante com agentes anti-TNF e imunomoduladores pode aumentar o risco de linfoma.

As infusões intravenosas de infliximabe produzem reações adversas agudas à infusão em até 10% dos pacientes; todavia, a interrupção da infusão devido a reações graves só é necessária em menos de 2% dos casos. As reações às infusões são mais comuns com a segunda infusão e infusões subsequentes do que com a primeira. As reações iniciais leves consistem em febre, cefaleia, tontura, urticária ou sintomas cardiopulmonares discretos, que incluem dor torácica, dispneia ou instabilidade hemodinâmica. As reações às infusões subsequentes podem ser reduzidas com administração profilática de paracetamol, difenidramina ou corticosteroides. As reações agudas graves consistem em hipotensão significativa, dispneia, espasmos musculares e desconforto torácico; essas reações podem exigir tratamento com oxigênio, epinefrina (adrenalina) e corticosteroides.

Em 1% dos pacientes, pode ocorrer uma reação tardia semelhante à doença do soro dentro de 1 a 2 semanas após a terapia com anti-TNF. Essas reações consistem em mialgia, artralgia, rigidez da mandíbula, febre, exantema, urticária e edema e, em geral, exigem a interrupção do fármaco. Em um pequeno número de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de anticorpos antinucleares positivos e anti-DNA de filamento duplo. E raro haver desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus, que regride após a interrupção do fármaco.

Efeitos colaterais raros, porém graves observados com todos os fármacos anti-TNF incluem reações hepáticas graves que levam à insuficiência hepática aguda, distúrbios desmielinizantes, reações hematológicas e desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com doença cardíaca subjacente. Os fármacos anti-TNF podem causar uma variedade de exantemas cutâneos psoriáticos, que em geral regridem após a interrupção do fármaco.

A incidência de linfoma parece aumentar em pacientes com doença inflamatória intestinal não tratada. Os fármacos anti-TNF podem aumentar ainda mais o risco de linfoma nessa população, embora o risco relativo seja incerto. Foi observado um número aumentado de casos de linfoma de células T hepatoesplênico, uma doença rara, porém habitualmente fatal, em crianças e adultos jovens, todos os quais receberam terapia combinada com imunomoduladores, fármacos anti-TNF ou corticosteroides.

TERAPIA COM ANTI-INTEGRINA

As integrinas são uma família de moléculas de adesão encontradas na superfície dos leucócitos as quais podem interagir com outra classe de moléculas de adesão presentes na superfície do endotélio vascular, conhecidas como selectinas, possibilitando a adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular e a sua migração subsequente através da parede vascular para dentro do tecido. As integrinas consistem em heterodímeros que contêm duas subunidades, α e β. O **natalizumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_4 humanizado dirigido contra a subunidade $\alpha 4$; por conseguinte, bloqueia várias integrinas nas células inflamatórias circulantes e impede, dessa maneira a ligação às moléculas de adesão vasculares e migração subsequente para os tecidos adjacentes.

O natalizumabe demonstrou eficácia significativa em um subgrupo de pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Infelizmente, em estudos clínicos iniciais de pacientes com doença de Crohn e esclerose múltipla, três de 3.100 pacientes tratados com natalizumabe desenvolveram leucoencefalopatia multifocal progressiva, devido à reativação de um poliomavírus humano (vírus JC), que está presente na forma latente em mais de 80% dos adultos. Todos os três pacientes recebiam terapia concomitante com outros imunomoduladores. Após retirada voluntária e revisão do fármaco pelo fabricante, em 2005, foi aprovado pela FDA, em 2008, para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não respondem a outras terapias, por meio de um programa cuidadosamente restrito. A dose aprovada é de 300 mg, a cada 4 semanas, por infusão intravenosa, e os pacientes não devem usar outros agentes imunossupressores. Cerca de 50% dos pacientes respondem à terapia inicial com natalizumabe. Entre aqueles que apresentam uma resposta inicial, a resposta a longo prazo é mantida em 60%, e a remissão, em mais de 40%. Outros efeitos colaterais incluem reações agudas à infusão e pequeno risco de infecções oportunistas.

■ SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

A insuficiência pancreática exócrina é causada sobretudo por fibrose cística, pancreatite crônica ou ressecção do pâncreas. Quando a secreção das enzimas pancreáticas cai abaixo de 10% do normal, ocorre comprometimento da digestão de lipídeos e proteínas, podendo resultar em esteatorreia, azotorreia, má absorção de vitaminas e perda de peso. Os suplementos de enzimas pancreáticas, que contêm uma mistura de amilase, lipase e proteases, constituem a base do tratamento da insuficiência enzimática pancreática. Os dois tipos principais de preparações em uso são a **pancreatina** e a **pancrelipase**. A pancreatina é um extrato alcoólico do pâncreas suíno, com concentrações relativamente baixas de lipase e enzimas proteolíticas, enquanto a pancrelipase é uma preparação enriquecida. Em uma base ponderal, a pancrelipase apresenta cerca de 12 vezes a atividade lipolítica e mais de 4 vezes a atividade proteolítica da pancreatina. Por conseguinte, não se costuma mais usar a pancreatina em clínica. Apenas a pancrelipase é discutida a seguir.

A pancrelipase está disponível no mundo inteiro em preparações sem revestimento e com revestimento entérico. Dispõe-se de formulações em tamanhos que contêm quantidades variáveis de lipase, amilase e protease. Entretanto, as listas dos fabricantes sobre o conteúdo de enzimas nem sempre refletem a verdadeira atividade enzimática. As enzimas da pancrelipase

sofrem inativação rápida e permanente pelos ácidos gástricos. Por conseguinte, as preparações sem revestimento entérico (p. ex., comprimidos ou pó) devem ser administradas concomitantemente com terapia de supressão de ácido (inibidor da bomba de prótons ou antagonista dos receptores H_2) para se reduzir a destruição mediada pelo ácido no estômago. As formulações de revestimento entérico são usadas com mais frequência, visto que não necessitam de terapia concomitante para supressão ácida. Em 2006, a FDA anunciou que todos os produtos precisam passar por um processo de aprovação para demonstrar a sua qualidade, segurança e eficácia. No momento, existem três formulações (todas elas em cápsulas com revestimento entérico) aprovadas para uso.

As preparações de pancrelipase são administradas a cada refeição e lanche. A atividade enzimática pode ser expressa em unidades internacionais (UI) ou unidades USP. Uma UI equivale a 2 a 3 unidades USP. A dose deve ser individualizada de acordo com a idade e o peso do paciente, o grau de insuficiência pancreática e a quantidade de ingestão de gordura na dieta. O tratamento é iniciado em uma dose que forneça 60.000 a 90.000 unidades USP (20 a 30.000 UI) de atividade de lipase nos períodos prandial e pós-prandial — um nível suficiente para reduzir a esteatorreia a níveis clinicamente insignificantes na maioria dos casos. A obtenção de uma resposta subótima às formulações de revestimento entérico pode ser devido a uma mistura inadequada dos grânulos com o alimento, ou à dissolução e liberação lentas das enzimas. O aumento gradual da dose, a substituição por uma formulação diferente ou a adição de terapia para supressão do ácido podem melhorar a resposta. Para pacientes com sondas de alimentação, as microesferas podem ser misturadas com o alimento enteral antes de sua administração.

Os suplementos de enzimas pancreáticos são bem tolerados. As cápsulas devem ser deglutidas, e não mastigadas, visto que as enzimas pancreáticas podem causar mucosite orofaríngea. As doses excessivas podem provocar diarreia e dor abdominal. O elevado conteúdo de purina dos extratos pancreáticos pode resultar em hiperuricosúria e formação de cálculos renais. Foram relatados vários casos de estenose colônica em pacientes com fibrose cística que receberam altas doses de pancrelipase com alta atividade de lipase. Essas formulações em altas doses foram então retiradas do mercado.

■ TRATAMENTO COM ÁCIDOS BILIARES PARA CÁLCULOS BILIARES

O **ursodiol** (ácido ursodesoxicólico) é um ácido biliar de ocorrência natural, que constitui menos de 5% do reservatório circulante de sais biliares nos seres humanos e uma porcentagem muito maior no urso. Após administração oral, o ursodiol é absorvido, conjugado no fígado com glicina ou taurina e excretado na bile. O ursodiol conjugado sofre recirculação êntero-hepática extensa. A meia-vida sérica é de aproximadamente 100 horas. Com administração diária prolongada, o ursodiol constitui 30 a 50% do reservatório circulante de ácidos biliares. Uma pequena quantidade de ursodiol conjugado ou não conjugado não absorvido passa para o colo, onde é excretado ou sofre desidroxilação pelas bactérias colônicas em ácido litocólico, uma substância com hepatotoxicidade potencial.

Farmacodinâmica

A solubilidade do colesterol na bile é determinada pelas proporções relativas de ácidos biliares, lecitina e colesterol. Embora o tratamento prolongado com ursodiol produza expansão do reservatório de ácidos biliares, isso não parece constituir o principal mecanismo de ação para a dissolução dos cálculos biliares. O ursodiol diminui o conteúdo de colesterol da bile ao reduzir a secreção hepática de colesterol. Além disso, o ursodiol parece estabilizar as membranas canaliculares do hepatócito, talvez por meio de uma redução na concentração de outros ácidos biliares endógenos ou por meio da inibição da destruição dos hepatócitos imunologicamente mediada.

Usos clínicos

O ursodiol é usado para a dissolução de pequenos cálculos biliares de colesterol em pacientes com doença sintomática da vesícula biliar, que recusam ser submetidos a colecistectomia ou que não são bons candidatos à cirurgia. Em uma dose de 10 mg/kg/dia, durante 12 a 24 meses, ocorre dissolução em até 50% dos pacientes com pequenos cálculos biliares (< 5 e 10 mm) não calcificados. O ursodiol também é efetivo na prevenção de cálculos biliares em pacientes obesos submetidos a tratamento para a rápida perda de peso. Vários estudos clínicos demonstraram que o ursodiol, em uma dose de 13 a 15 mg/kg/dia, é útil para pacientes com cirrose biliar primária de estágio inicial, reduzindo as anormalidades da função hepática e melhorando a histologia do fígado.

Efeitos colaterais

O ursodiol é praticamente desprovido de efeitos colaterais graves. A diarreia induzida por sais biliares é incomum. Ao contrário de seu predecessor, o quenodesoxicolato, o ursodiol não tem sido associado a hepatotoxicidade.

■ FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA DE VARIZES

A hipertensão portal ocorre mais em consequência de doença hepática crônica. A hipertensão portal é causada por um aumento do fluxo sanguíneo no sistema portal venoso e por um aumento da resistência ao fluxo portal dentro do fígado. O fluxo sanguíneo esplâncnico está aumentado em pacientes com cirrose, devido à baixa resistência arteriolar mediada pelo aumento dos vasodilatadores circulantes e diminuição da sensibilidade vascular aos vasoconstritores. A resistência vascular intra-hepática aumenta na cirrose, devido à fibrose fixa no interior dos espaços de Disse e veias hepáticas, bem como à vasoconstrição reversível dos sinusoides e vênulas hepáticas. Entre as consequências da hipertensão portal, destacam-se a ascite, a encefalopatia hepática e o desenvolvimento de colaterais portossistêmicos — sobretudo varizes gástricas ou esofágicas. As varizes podem sofrer ruptura, resultando em sangramento gastrintestinal alto maciço.

Dispõe-se de vários fármacos para reduzir a pressão portal. Esses fármacos podem ser usados a curto prazo para o tratamento da hemorragia ativa de varizes, ou a longo prazo para reduzir o risco de hemorragia.

SOMATOSTATINA E OCTREOTIDA

A farmacologia da octreotida já foi discutida na seção sobre fármacos antidiarreicos. Em pacientes com cirrose e hipertensão portal, a somatostatina por via intravenosa (250 mcg/h) ou a octreotida (50 mcg/h) reduzem o fluxo sanguíneo portal e a pressão das varizes; todavia, o mecanismo dessa ação ainda não está bem elucidado. Esses fármacos não parecem induzir a contração direta do músculo liso vascular. Sua atividade pode ser mediada pela inibição da liberação de glucagon e outros peptídeos intestinais que alteram o fluxo sanguíneo mesentérico. Embora os dados obtidos de estudos clínicos sejam controversos, esses fármacos provavelmente são efetivos para a promoção da hemostasia inicial em varizes esofágicas hemorrágicas. Em geral, são administrados durante 3 a 5 dias.

VASOPRESSINA E TERLIPRESSINA

A **vasopressina** (hormônio antidiurético) é um hormônio polipeptídico secretado pelo hipotálamo e armazenado na neurohipófise. Sua farmacologia é discutida nos Capítulo 17 e 37. Embora a sua principal função fisiológica consista em manter a osmolalidade do soro, trata-se também de um potente vasoconstritor arterial. Quando administrada por via intravenosa na forma de infusão contínua, a vasopressina provoca vasoconstrição arterial esplâncnica, que resulta em diminuição da perfusão esplâncnica e redução da pressão venosa portal. Antes do advento da octreotida, a vasopressina era muito utilizada no tratamento da hemorragia aguda de varizes. Entretanto, devido a seu alto perfil de efeitos adversos, não é mais usada para esse propósito. Em contrapartida, nos casos de pacientes com sangramento gastrintestinal agudo de ectasias vasculares ou diverticulose do intestino delgado ou intestino grosso, a vasopressina pode ser infundida — a fim de promover vasospasmo — em um dos ramos das artérias mesentéricas superior ou inferior, por meio de um cateter introduzido por angiografia. Os efeitos colaterais com a vasopressina sistêmica são comuns. A vasoconstrição sistêmica e periférica pode resultar em hipertensão, isquemia ou infarto do miocárdio ou infarto mesentérico. Esses efeitos podem ser reduzidos pela coadministração de nitroglicerina, que pode reduzir ainda mais a pressão venosa portal (por meio de uma diminuição da resistência vascular porto-hepática), podendo reduzir também o vasospasmo vascular coronariano e periférico causado pela vasopressina. Outros efeitos colaterais comuns consistem em náuseas, cólicas abdominais e diarreia (devido à hiperatividade intestinal). Além disso, os efeitos antidiuréticos da vasopressina promovem a retenção de água livre, podendo resultar em hiponatremia, retenção hídrica e edema pulmonar.

A **terlipressina** é um análogo da vasopressina, que parece ter eficácia semelhante à vasopressina, com menos efeitos colaterais. Embora esse fármaco esteja disponível em outros países, nunca foi aprovado para uso nos EUA.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β

A farmacologia dos colaterais bloqueadores dos receptores β é discutida no Capítulo 10. Os antagonistas dos receptores β reduzem a pressão venosa portal por meio de diminuição do fluxo venoso portal. Essa diminuição deve-se a uma redução do débito cardíaco (bloqueio β_1) e à vasoconstrição esplâncnica (bloqueio β_2) causada pelo efeito não oposto das catecolaminas sistêmicas sobre os receptores α. Por conseguinte, os β-bloqueadores não seletivos, como o propranolol e o nadolol, são mais efetivos do que os β_1-bloqueadores seletivos na redução da pressão portal. Entre os pacientes com cirrose e varizes esofágicas que não tiveram nenhum episódio anterior de hemorragia de varizes, a incidência de sangramento em pacientes tratados com β-bloqueadores não seletivos é de 15%, em comparação com 25% nos grupos de controle. Entre os pacientes com história de hemorragia de varizes, a probabilidade de hemorragia recorrente é de 80% dentro de 2 anos. Os β-bloqueadores não seletivos reduzem significativamente a taxa de sangramento recorrente, embora não se tenha comprovado uma redução da taxa de mortalidade.

RESUMO Fármacos usados principalmente no tratamento de doenças gastrintestinais

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ÁCIDO PÉPTICAS				
• Inibidores da bomba de prótons (IBP), p. ex., omeprazol, lansoprazol	Bloqueio irreversível da bomba de H^+/K^+-ATPase nas células parietais ativas do estômago	Redução prolongada da secreção de ácido noturna e estimulada	Úlcera péptica, doença por refluxo gastresofágico, gastrite erosiva	Meias-vidas muito mais curtas do que a duração de ação • baixa toxicidade • a redução do ácido gástrico pode diminuir a absorção de alguns fármacos e aumentar a de outros
• *Bloqueadores dos receptores H_2, por exemplo, cimetidina: Relação efetiva da secreção noturna de ácido, porém menos efetivos contra a secreção estimulada; muito seguros, disponíveis em venda livre. A cimetidina, mas não outros H_2-bloqueadores, é um fármaco antiandrogênico fraco e um potente inibidor das enzimas CYP*				
• *Sucralfato: Sofre polimerização no local de lesão tecidual (leito da úlcera) e protege contra qualquer lesão adicional; muito insolúvel, sem efeitos sistêmicos; deve ser administrado 4 vezes ao dia*				
• *Antiácidos: Medicação de venda livre popular para alívio sintomático da pirose; os antiácidos não são tão úteis quanto os IBP e os bloqueadores dos receptores H_2 nas doenças pépticas*				
FÁRMACOS QUE ESTIMULAM A MOTILIDADE				
• Metoclopramida	Bloqueador dos receptores D_2 • remove a inibição dos neurônios de acetilcolina no sistema nervoso entérico	Aumenta o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal	Paresia gástrica (p. ex., no diabetes) • antiemético (ver adiante)	Sintomas parkinsonianos, devido ao bloqueio dos receptores D_2 do sistema nervoso central (SNC)
• *Domperidona: Semelhante à metoclorpamida, porém com menos efeito no SNC; não disponível nos EUA*				
• *Colinomiméticos: A neostigmina é frequentemente usada para a pseudo-obstrução colônica em pacientes hospitalizados*				
• *Macrolídeos: A eritromicina é útil na gastroparesia diabética, porém ocorre desenvolvimento de tolerância*				
LAXATIVOS				
• Hidróxido de magnésio, outros sais e açúcares não absorvíveis	Os agentes osmóticos aumentam o conteúdo de água das fezes	Em geral, provocam evacuação dentro de 4 a 6 h, mais cedo quando usados em grandes doses	Constipação simples; preparação do intestino para endoscopia (particularmente soluções PEG)	O magnésio pode ser absorvido e causar toxicidade na presença de comprometimento renal
• *Laxantes formadores de massa: Metilcelulose, psílio etc.; aumentam o volume causando distensão do colo, estimulam a evacuação*				
• *Estimulantes: sene, cáscara sagrada, estimulam a atividade; podem causar cólica*				
• *Surfactantes fecais: Docusato, óleo mineral; lubrificam as fezes, facilitam a evacuação*				
• *Ativador dos canais de cloreto: A lubiprostona, um derivado do ácido prostanoico, estimula a secreção de cloreto no intestino, aumentando o conteúdo de líquido*				
• *Antagonistas dos receptores opioides: Alvimopan, metilnaltrexona; bloqueiam os receptores de opioides μ intestinais, mas não penetram no SNC, de modo que a analgesia é mantida*				
• *Agonista dos receptores 5-HT_4: Tegaserode; ativa os receptores 5-HT_4 entéricos e aumenta a motilidade intestinal*				
FÁRMACOS ANTIDIARREICOS				
• Loperamida	Ativa os receptores opioides μ no sistema nervoso entérico	Retarda a motilidade do intestino, com efeitos insignificantes no SNC	Diarreia inespecífica não infecciosa	Cólicas discretas, porém com pouca ou nenhuma toxicidade para o SNC
• *Difenoxilato: Semelhante à loperamida, porém a administração de altas doses pode causar efeitos opioides no SNC e toxicidade*				
• *Compostos de bismuto coloidal: subsalicilato e sais de citrato disponíveis. Preparações de venda livre populares; têm algum valor na diarreia do viajante, devido à adsorção de toxinas*				
• *Caulim mais pectina: Compostos adsorventes, disponíveis em preparações de venda livre em alguns países*				
FÁRMACOS PARA A SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII)				
• Alossetrona	Antagonista dos receptores 5-HT_3 de alta potência e duração de ligação	Reduz a atividade do músculo liso no intestino	Aprovada para SII grave com diarreia predominante em mulheres	Constipação rara, porém grave • colite isquêmica • infarto
• *Anticolinérgicos: Ação não seletiva sobre a atividade intestinal, habitualmente associados a toxicidade antimuscarínica típica*				
• *Ativador dos canais de cloreto: Lubiprostona (ver anteriormente); útil na SII com constipação predominante em mulheres*				

(continua)

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS				
• Ondansetrona, outros antagonistas dos receptores 5-HT_3	Bloqueio dos receptores 5-HT_3 no intestino e no SNC, com menor duração de ligação do que a alossetrona	Extremamente efetivos na prevenção das náuseas e dos vômitos pós-operatórios e induzidos pela quimioterapia	Agentes de primeira linha na quimioterapia do câncer; também úteis para os vômitos no pós-operatório	Habitualmente administrados por via IV, porém ativos por via oral na profilaxia • duração de ação de 4 a 9 horas • toxicidade muito baixa, mas podem diminuir a velocidade do trânsito colônico
• Aprepitanto	Bloqueador do receptor NK_1 no SNC	Interfere no reflexo do vômito • nenhum efeito sobre os receptores de 5-HT, dopamina ou esteroides	Efetivo para reduzir os vômitos tanto precoces quanto tardios na quimioterapia do câncer	Administrado por via oral • fosaprepitanto IV disponível • fadiga, tontura, diarreia • interações com CYP
• *Corticosteroides: Mecanismo desconhecido, porém úteis em associações de antieméticos IV*				
• *Antimuscarínicos (escopolamina): Efetivos nos vômitos da cinetose; não existem outros tipos*				
• *Anti-histamínicos: Eficácia moderada na cinetose e vômitos induzidos pela quimioterapia*				
• *Fenotiazinas: Atuam principalmente por meio do bloqueio dos receptores D_2 e muscarínicos*				
• *Canabinoides: Dispõe-se do dronabinol para uso nas náuseas e nos vômitos induzidos pela quimioterapia; todavia, está associado aos efeitos da maconha no SNC*				
FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)				
• 5-aminossalicilatos, por exemplo, mesalazina em muitas formulações • Sulfassalazina	Mecanismo incerto • podem inibir os mediadores inflamatórios eicosanoides	Ação terapêutica tópica • a absorção sistêmica pode causar toxicidade	Doença de Crohn leve a moderadamente grave e colite ulcerativa	A sulfassalazina provoca toxicidade das sulfonamidas e pode causar desconforto GI, mialgias, artralgias, mielossupressão • outros aminossalicilatos com toxicidade muito menor
• Análogos da purina e antimetabólitos, por exemplo, 6-mercaptopurina, metrotrexato	Mecanismo incerto • podem promover a apoptose das células imunes • o metotrexato bloqueia a di-hidrofolato redutase	Supressão generalizada dos processos imunes	Doença de Crohn moderadamente grave a grave e colite ulcerativa	Desconforto GI, mucosite • mielossupressão • os análogos da purina podem causar hepatotoxicidade, que é rara com o metotrexato administrado em baixas doses
• Anticorpos anti-TNF, por exemplo, infliximabe, outros	Ligam-se ao fator de necrose tumoral e impedem a sua ligação aos receptores	Supressão de vários aspectos da função imune, particularmente dos linfócitos T_H1	Infliximabe: Doença de Crohn moderadamente grave a grave e colite ulcerativa • outros fármacos aprovados na doença de Crohn	Reações à infusão • reativação da tuberculose latente • risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas sistêmicas perigosas
• *Corticosteroides: Efeito anti-inflamatório generalizado; ver Capítulo 39*				
SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS				
• Pancrelipase	Enzimas de reposição de extratos pancreáticos animais	Melhora a digestão das gorduras, proteínas e carboidratos da dieta	Insuficiência pancreática devido a fibrose cística, pancreatite, pancreatectomia	Tomada em cada refeição • pode aumentar a incidência de gota
• *Pancreatina: Extratos pancreáticos semelhantes, porém com eficácia muito menor; raramente utilizada*				
TRATAMENTO COM ÁCIDO BILIAR PARA CÁLCULOS BILIARES				
• Ursodiol	Diminui a secreção de colesterol na bile	Dissolve os cálculos biliares	Cálculos biliares em pacientes que recusam ser submetidos a cirurgia ou que não são elegíveis para cirurgia	Pode causar diarreia
FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA DE VARIZES				
• Octreotida	Análogo da somatostatina • mecanismo incerto	Pode alterar o fluxo sanguíneo portal e a pressão nas varizes	Pacientes com varizes hemorrágicas ou com alto risco de sangramento repetido	Redução da atividade pancreática endócrina e exócrina • outras anormalidades endócrinas • desconforto GI
• *β-bloqueadores: Reduzem o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo esplâncnico; ver Capítulo 10*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS



ANTIÁCIDOS

Carbonato de cálcio*
Oral: comprimidos mastigáveis de 350, 420, 500, 600, 650, 750, 1.000, 1.250 mg; suspensão de 1.250 mg/5 mL

Gel de hidróxido de alumínio*
Oral: comprimidos de 300, 500, 600 mg; cápsulas de 400, 500; suspensão de 320, 450, 675 mg/5 mL

Preparações de associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio*
Oral: 400 a 800 mg de hidróxidos combinados por comprimido, cápsula ou suspensão de 5 mL

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES H_2 DE HISTAMINA

Cimetidina*
Oral: comprimidos de 200,* 300, 400, 800 mg; líquido de 300 mg/5 mL
Parenteral: 300 mg/2 mL, 300 mg/50 mL para injeção

Famotidina
Oral: cápsulas,* gelcaps* de 10, 20 mg; pó para reconstituição para suspensão de 40 mg/5 mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Nizatidina
Oral: comprimidos de 75 mg*; cápsulas de 150, 300 mg

Ranitidina
Oral: comprimidos de 75*, 150, 300 mg
Parenteral: 1, 25 mg/mL para injeção

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS SELECIONADOS

Atropina
Oral: comprimidos de 0,4 mg
Parenteral: 0,05, 0,1, 0,3, 0,4, 0,5, 0,8, 1 mg/mL para injeção

Diciclomina
Oral: cápsulas de 10, 20 mg; comprimidos de 20 mg; xarope de 10 mg/5 mL
Parenteral: 10 mg/mL para injeção

Escopolamina
Oral: comprimidos de 0,4 mg
Disco transdérmico: 1,5 mg/2,5 cm^2
Parenteral: 0,4 1 mg/mL para injeção

Glicopirrolato
Oral: comprimidos de 1, 2 mg
Parenteral: 0,2 mg/mL para injeção

Hiosciamina
Oral: comprimidos de 0,125, 0,15 mg; cápsulas de liberação prolongada de 0,375 mg; elixir oral e solução de 0,125 mg/5 mL
Parenteral: 0,5 mg/mL para injeção

Tintura de alcaloides da beladona
Oral: líquido de 0,27 a 0,33 mg/mL

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Dexlansoprazol
Oral: cápsulas de liberação prolongada de 30, 60 mg

Esomeprazol
Oral: cápsulas de liberação prolongada de 20, 40 mg
Parenteral: pó em frasco de 20, 40 mg para injeção IV

Lansoprazol
Oral: cápsulas de liberação prolongada de 15, 30 mg; comprimidos de desintegração oral de 15, 30 mg contendo grânulos de liberação prolongada; grânulos de liberação prolongada de 15, 30 mg para suspensão oral
Parenteral: pó de 30 mg para injeção

Omeprazol
Oral: cápsulas de liberação prolongada de 10, 20, 40 mg; comprimido de liberação prolongada de 20 mg*

Pantoprazol
Oral: comprimidos de liberação prolongada de 20, 40 mg; grânulos de liberação prolongada de 40 mg para suspensão oral
Parenteral: 40 mg/frasco em pó para injeção IV

Rabeprazol
Oral: comprimidos de liberação prolongada de 20 mg

FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA

Misoprostol
Oral: comprimidos de 100, 200 mg

Sucralfato
Oral: comprimidos de 1 g; suspensão de 1 g/10 mL

ENZIMAS DIGESTIVAS

Pancrelipase
Oral: Cápsulas de liberação prolongada contendo quantidades variáveis de atividade de lipase, protease e amilase. Ver a literatura dos fabricantes para mais detalhes.

FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE E ANTIEMÉTICOS SELECIONADOS

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_3

Alossetrona
Oral: comprimidos de 0,5, 1 mg

Dolassetrona
Oral: comprimidos de 50, 100 mg
Parenteral: 20 mg/mL para injeção

Granissetrona
Oral: comprimidos de 1 mg; solução oral de 2 mg/10 mL
Parenteral: 0,1, 1 mg/mL para injeção

Ondansetrona
Oral: comprimidos de 4, 8, 16, 24 mg; comprimidos de desintegração oral de 4, 8 mg; solução oral de 4 mg/5 mL
Parenteral: 2 mg/mL, 32 mg/50 mL para injeção IV

Palonossetrona
Oral: cápsulas de 0,5 mg
Parenteral: 0,05 mg/mL para injeção

OUTROS FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE E ANTIEMÉTICOS

Aprepitanto
Oral: cápsulas de 80, 125 mg

Dronabinol
Oral: cápsulas de 2,5, 5, 10 mg

Escopolamina
Disco transdérmico: 1,5 mg/2,5 cm^2

Fosaprepitanto
Parenteral: 115 mg/10 mL para injeção IV

Metoclopramida
Oral: comprimidos de 5, 10 mg; xarope de 5 mg/5 mL, solução concentrada de 10 mg/mL
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Nabilona
Oral: comprimidos de 1 mg

Proclorperazina
Oral: comprimidos de 5, 10, 25 mg; cápsulas de 10, 15, 30 mg; solução de 1 mg/mL
Retal: supositórios de 2,5, 5, 25 mg
Parenteral: 5 mg/mL para injeção

Prometazina
Oral: comprimidos de 10, 13,2, 25, 50 mg; xarope de 5, 6,25, 10 mg/5 mL
Retal: supositórios de 10, 12,5, 25, 50 mg
Parenteral: 25, 50 mg/mL para injeção IM ou IV

Tegaserode
Oral: comprimidos de 2, 6 mg

Trimetobenzamida
Oral: cápsulas de 250, 300 mg
Parenteral: 100 mg/mL para injeção

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS SELECIONADOS UTILIZADOS NA DOENÇA GASTRINTESTINAL (VER TAMBÉM CAPÍTULO 55)

Adalimumabe
Parenteral: 40 mg/0,8 mL para injeção subcutânea com seringa ou injetor tipo caneta

Balsalazida
Oral: cápsulas de 750 mg

Budesonida
Oral: cápsulas de 3 mg

Certolizumabe
Parenteral: 200 mg em pó (reconstituição com 1 mL) para injeção subcutânea

Hidrocortisona
Retal: 100 mg/60 mL para enema de retenção; espuma intrarretal de 90 mg/aplicador
Anal: hidrocortisona a 1%/pramoxina a 1% para aplicação em aerossol

Infliximabe
Parenteral: 100 mg em pó para injeção intravenosa

Mesalazina
Oral: Comprimidos de liberação prolongada de 400 mg, 800 mg; cápsulas de liberação controlada de 250 mg; comprimidos de liberação prolongada de 1,2 g; cápsulas de liberação prolongada de 375 mg
Retal: suspensão de 4 g/60 mL
supositórios de 1.000 mg

Metilprednisolona
Retal: 40 mg/garrafa para enema de retenção

Olsalazina
Oral: cápsulas de 250 mg

Sulfassalazina
Oral: comprimidos e comprimidos de revestimento entérico de liberação prolongada de 500 mg

FÁRMACOS ANTIDIARREICOS SELECIONADOS

Difenoxina
Oral: comprimidos de 1 mg (com 0,025 mg de sulfato de atropina)

Difenoxilato
Oral: comprimidos e líquido de 2,5 mg (com 0,025 mg de sulfato de atropina)

Loperamida*
Oral: comprimidos, cápsulas de 2 mg; líquido de 1 mg/5 mL

subsalicilato de bismuto*
Oral: drágeas, comprimidos mastigáveis de 262 mg; suspensão de 130, 262, 524 mg/15 mL

LAXATIVOS FORMADORES DE MASSA*

Metilcelulose
Oral: pó, cápsulas

Psílio
Oral: grânulos, pó, *wafer*

OUTROS LAXATIVOS SELECIONADOS

Alvimopan
Oral: cápsulas de 12 mg

Bisacodil*
Oral: comprimidos de revestimento entérico de 5 mg
Retal: supositórios de 5 mg, 10 mg

Brometo de metilnaltrexona
Parenteral: 12 mg/0,6 mL

Cáscara sagrada*
Oral: comprimidos de 325 mg; 5 mL por dose de extrato líquido (aproximadamente 18% de álcool)

Docusato*
Oral: cápsulas de 50, 100, 250 mg; comprimidos de 100 mg; xarope de 20, 50, 60, 150 mg/15 mL

Hidróxido de magnésio
Oral: suspensão aquosa de 400, 800 mg/5 mL

Lactulose
Oral: xarope de 10 g/15 mL

Lubiprostona
Oral: cápsulas de 8, 24 mcg

Policarbofila*
Oral: comprimidos de 500, 625 mg; comprimidos mastigáveis de 500 mg

Solução eletrolítica de polietilenoglicol
Oral: Pó para solução oral, fazendo 2 ou 4 L

Sene*
Oral: comprimidos de 8,6, 15, 17, 25 mg; líquido de 8,8, 15 mg/mL

Fosfato de sódio
Oral: comprimidos de 1,5 g; líquido de 10 g/15 mL

FÁRMACOS QUE DISSOLVEM CÁLCULOS BILIARES

Ursodiol
Oral: comprimidos de 250, 500 mg; cápsulas de 300 mg

* Formulações de venda livre.

REFERÊNCIAS

Ácidos biliares para o tratamento dos cálculos biliares

Hempfling W, Dilger K, Beuers U: Systematic review: Ursodeoxycholic acid—adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:963.

Agentes antidiarreicos

Baker DE: Loperamide: A pharmacologic review. Rev Gastroenterol Disord 2007;7(Suppl 3):S11.

Odunsi-Shiyanbade ST et al.: Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:159.

Schiller LR: Diarrhea and malabsorption in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:481.

Agentes antieméticos

Hasketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008; 358:2482.

Le TP et al.: Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea vomiting in ambulatory surgery. Anesthesiol Clin 2010;28:225.

Roila F et al.; Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v232.

Distúrbios da motilidade

DeMaeyer JH et al.: 5-HT_4 receptor agonists: Similar but not the same. Neurogastroenterol Motil 2008;20:99.

Patrick A et al.: Review article: Gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:724.

Reddymasu SC et al.: Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:117.

Doenças ácido-pépticas

Boparai V et al.: Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs 2008;68:925.

Kahrilas PJ: Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 2008;359:1700.

Kahrilas PJ et al.: American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135:1383.

Kwok CS et al.: Meta-analysis: The effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:810.

Lanza FI et al.: Guidelines for the prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastronterol 2009;104:728.

McColl KE: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010;362:1597.

Schubert ML et al.: Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 2008;134:1872.

Wu DC et al.: Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:36.

Yang YX et al.: Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology 2010;139:1115.

Fármacos para a hipertensão portal

Dell'Era A et al.: Acute variceal bleeding: Pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. Best Pract Clin Gastronterol 2008;22:279.

Garcia-Tsao G et al.: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010;362:823

Fármacos usados na doença inflamatória intestinal

Abraham C et al.: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009;361:2066.

Benchimol EI et al.: Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16(2):CD006792.

Bernstein CN et al.: World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis 2010;16:112.

Columbel JF et al.: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383.

De Silva S et al.: Optimizing the safety of biologic therapy for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:93.

Devlin SM et al.: Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: Top-down versus step-up. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:577.

Etchevers MJ et al.: Optimizing the use of tumor necrosis factor inhibitors in Crohn's disease: a practical approach. Drugs 2010;70:190.

Hanauer SB: Evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(Suppl 1):15.

Kornbluth A et al.: Ulcerative colitis guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501.

Patel V et al.: Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;7:CD006884.

Peyrin-Biroulet L et al.: Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:644.

Prefontaine E et al.: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;16: CD000545.

Rosenberg LN et al.: Efficacy and safety of drugs in ulcerative colitis. Expert Opin Drug Saf 2010;9:573.

Sandborn WJ et al.: Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission for ulcerative colitis. Gastroenterology 2010;138:1286.

Fármacos usados na síndrome do intestino irritável

Camilleri M: Review article: New receptor targets for medical therapy in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2010;31;35.

Grundman O et al.: Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:691.

Mayer EA: Clinical practice. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2008; 358:1692.

Laxativos

American College of Gastroenterology Task Force: An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol 2005;100(Suppl 1):S1.

Becker G et al.: Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. Lancet 2009;373:1198.

Bouras EP et al.: Chronic constipation in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:463.

Camilleri M et al.: Prucalopride for constipation. Expert Opin Pharmacother 2010;11:451.

Johanson JF et al.: Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-active type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2008;103:170.

Lembo A et al.: Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. Gastroenterology 2010;138:886.

Rao SS: Constipation: Evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. Gastrointest Endosc Clin North Am 2009;19:117.

Thomas J et al.: Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008;358:2332.

Wald A: A 27-year old woman with constipation: Diagnosis and treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:838.

Suplementos de enzimas pancreáticas

Whitcomb DC et al.: Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010;105:2276.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os objetivos imediatos da terapia consistem em melhorar os sintomas de dor abdominal, diarreia, perda de peso e fadiga dessa jovem mulher. Outros objetivos igualmente importantes consistem em reduzir a inflamação intestinal, na esperança de impedir a evolução para estenose intestinal, fistulização e necessidade de cirurgia. No momento, uma opção é "avançar" a terapia com a administração de um ciclo lento e gradual de corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona) durante 8 a 12 semanas, a fim de se obter um rápido controle dos sintomas e da inflamação, enquanto se inicia também o tratamento com um imunomodulador (p. ex., azatioprina ou mercaptopurina) na esperança de se conseguir uma remissão a longo prazo da doença. Se não for obtido um controle satisfatório da doença dentro de 3 a 6 meses, deve-se recomendar então o uso de agente anti-TNF. De modo alternativo, os pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não respondem à mesalazina podem ser tratados com a administração *concomitante* de um fármaco anti-TNF e imunomoduladores, produzindo taxas de remissão mais altas do que qualquer um dos fármacos isoladamente e podendo melhorar os resultados a longo prazo.

CAPÍTULO

63

Potencial terapêutico e tóxico de fármacos de venda livre*

Robin L. Corelli, Pharm.D.

ESTUDO DE CASO

Um paciente de 66 anos de idade procura auxílio médico por estar com agravamento de taquipneia, congestão torácica e sintomas intensos de gripe (tosse, rinorreia, congestão nasal, sonolência) ao longo da última semana. Sua história clínica pregressa é significativa, com insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e hiperlipidemia. No momento da consulta, o paciente usava lisinopril (20 mg por dia), sinvastatina (40 mg por dia), furosemida (40 mg por dia) e cloreto de potássio (20 mEq/dia). O paciente confessa adesão irregular ao tratamento prescrito e admite ter feito uso de diversos fármacos de venda livre (OTC**) nos últimos 5 dias para combater os sintomas recentes de gripe, incluindo Alka-Seltzer plus fórmula antigripal*** (2 comprimidos a cada 4 horas ao longo do dia), Sudafed**** (60 mg a cada 6 horas) e Advil PM***** (2 comprimidos na hora de dormir). O paciente tem história significativa de consumo de bebidas alcoólicas (3 a 4 cervejas/noite). Não tem febre; a pressão arterial é de 172/94 mmHg; o pulso, 84 bpm; a frequência respiratória, 16/min. Ao exame, o paciente apresenta galope de B_3 e edema de membros inferiores de 3+ com cacifo; a ausculta pulmonar revela estertores inspiratórios bilateralmente. Que fármacos os medicamentos sem prescrição vendidos para "gripe" costumam conter? Quais dos fármacos sem prescrição podem ter contribuído para a hipertensão arterial em curso? Alguma dessas formulações pode estar implicada nos sinais de insuficiência cardíaca?

Nos EUA, os fármacos são divididos em duas categorias: aqueles cuja venda é restrita e depende de ordem médica enviada à farmácia e aqueles cuja recomendação de uso pelo público pode ser informal. Esta última categoria forma o grupo de fármacos de venda livre ou *over-the-counter* (OTC). No ano de 2010, o público norte-americano gastou aproximadamente 17 bilhões de dólares em mais de 100.000 produtos OTC para automedicação de problemas diversos, de acne a verrugas. Esses produtos contêm aproximadamente 1.000 ingredientes ativos em diversas formas e associações.

É evidente que muitos dos fármacos OTC são "mais do mesmo", ou seja, produtos iguais cuja propaganda faz parecer ao público que existem diferenças significativas entre eles. Por exemplo, há cerca de 100 produtos vendidos como analgésicos sistêmicos "diferentes" e quase todos contêm ácido acetilsalicílico, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno, ou alguma associação desses fármacos como componente principal da fórmula. Os produtos são ditos diferentes uns dos outros pela adição de componentes questionáveis, como cafeína ou anti-histamínicos; por nomes comerciais escolhidos para sugerir uma utilidade específica ou uma potência especial ("feminino", "cefaleia", "artrite", "máximo"); por formulações especiais (comprimidos de absorção entérica, comprimidos gelatinosos, solução, comprimidos mastigáveis, produtos de liberação lenta, pós, comprimidos efervescentes). Há um preço associado a cada uma dessas características, e, na maioria dos casos, é possível encontrar produtos genéricos de menor custo e igual efetividade. Pode-se afirmar com segurança que o público é impressionado e confundido com a ampla variedade de produtos oferecidos e provavelmente usa aqueles mais divulgados.

Ao longo das últimas quatro décadas a Food and Drug Administration (FDA) dedicou-se a uma revisão metódica dos ingredientes dos OTC no que se refere a segurança e eficácia. Essa revisão teve duas consequências principais: (1) os ingredientes considerados ineficazes para o uso terapêutico preconizado

---

* N. de E. Apesar da maior parte deste capítulo referir-se à realidade norte-americana, ele foi mantido como orientação adicional aos leitores.
** N. de T. Da sigla em inglês para *over-the-counter*, literalmente, por cima do balcão.
*** N. de T. No original Alka-Seltzer Plus Cold Formula. Nome comercial para a fórmula composta por ácido acetilsalicílico, maleato de clorfeniramina e bitartarato de fenilefrina, vendida livremente nos EUA para tratamento de gripe.
**** N. de T. Nome comercial de descongestionante utilizado nos EUA.
***** N. de T. Associação de ibuprofeno com difenidramina. "PM" refere-se a uso noturno.

TABELA 63-1 Alguns agentes que tiveram sua categoria alterada pela Food and Drug Administration, passando de vendidos obrigatoriamente com receita médica para OTC

Componente	Indicação	Ano de alteração da categoria	Exemplos de produtos com componente único
Agentes sistêmicos			
Cetirizina	Anti-histamínico	2007	Zyrtec
Cimetidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995	Tagamet HB
Clemastina	Anti-histamínico	1992	Tavist Allergy
Famotidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995	Pepcid AC
Fexofenadina	Anti-histamínico	2011	Allegra 12 Hour, Allegra 24 Hour
Goma de mascar de nicotina	Combate ao tabagismo	1996	Nicorette
Ibuprofeno	Analgésico, antipirético (AINE)	1984	Advil, Motrin IB
Lansoprazol	Redutor da acidez gástrica (inibidor da bomba de prótons)	2009	Prevacid 24 HR
Levonorgestrel	Contraceptivo de emergência	2006	Plan B One-Step
Loratadina	Anti-histamínico	2002	Claritin, Alavert
Naproxeno sódico	Analgésico, antipirético (AINE)	1994	Aleve
Nicotina transdérmica	Combate ao tabagismo	1996	Nicoderm CQ
Nizatidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1996	Axid AR
Omeprazol	Redutor da acidez gástrica (inibidor da bomba de prótons)	2003	Prilosec OTC, Zegerid OTC
Orlistate	Auxiliar na perda de peso	2007	Alli
Polietilenoglicol	Laxante	2006	MiraLax
Ranitidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995	Zantac 75, Zantac 150
Agentes tópicos			
Butenafina	Antifúngico (tópico)	2001	Lotrimin Ultra
Butoconazol	Antifúngico (vaginal)	1995	Femstat-3
Cetoconazol	Xampu anticaspa	1997	Nizoral A-D
Clotrimazol	Antifúngico (vaginal)	1990	Gyne-Lotrimin-7, Gyne-Lotrimin-3
Fumarato de cetotifeno	Anti-histamínico oftálmico	2006	Alaway, Zaditor
Miconazol	Antifúngico (vaginal)	1991	Monistat-7, Monistat-3
Minoxidil	Estimulante do crescimento capilar	1996	Rogaine Regular e Extra Strength For Men, Rogaine For Women
Nafazolina/feniramina	Anti-histamínico, descongestionante oftálmico	1994	Naphcon A, Opcon A, Visine-A
Nedocromil	Antialérgico nasal	1997	Nasalcrom
Terbinafina	Antifúngico (tópico)	1999	Lamisil AT
Tioconazol	Antifúngico (vaginal)	1997	Monistat-1, Vagistat-1

estão sendo eliminados dos produtos OTC (p. ex., os agentes antimuscarínicos foram eliminados dos produtos de venda livre para ajudar a dormir, atapulgita e policarbofila não podem mais ser vendidos como produtos antidiarreicos); (2) os fármacos anteriormente disponíveis sob prescrição só podem se tornar OTC se forem considerados pelo painel revisor como seguros e efetivos para uso pelo consumidor sem supervisão médica (Tabela 63-1). O processo de mudança de produtos vendidos com receita para OTC aumentou significativamente as opções de autocuidado para os consumidores nos EUA. De fato, mais de 700 produtos OTC contêm ingredientes e doses que há menos de 30 anos estavam disponíveis para venda apenas com receita médica. Alguns fármacos, como o docosanol e as pastilhas (*lozenge**) de nicotina polacrilex, pularam a fase de venda com prescrição e foram lançados diretamente como OTC. Outros componentes previamente disponíveis como OTC em doses baixas estão agora disponíveis em formulações de maior intensidade ou nas doses originalmente vendidas com prescrição médica. São exemplos de fármacos vendidos com prescrição que talvez sejam reclassificados como OTC na terapia de reposição de nicotina (inalador oral ou *spray* nasal) para combate ao tabagismo, inibidores da bomba de prótons (pantoprazol) para azia e anti-histamínicos não sedativos de segunda geração (desloratadina, fexofenadina, levocetirizina) para alívio de sintomas alérgicos ou de resfriados. A frequência de mudança de categoria, comum em meados dos anos 1990, reduziu-se bastante na última década. O processo de reclassificação para OTC é caro e rigoroso e poucos fármacos com necessidade de prescrição são candidatos apropriados à mudança (ou seja, o consumidor é capaz de autodiagnosticar e tratar-se com segurança). Por exemplo, os agentes redutores de colesterol colestiramina, lovastatina e pravastatina tiveram negada a autorização para se tornarem OTC com base no argumento de

* N. de R.T. *Lozenge* – pequeno disco açucarado contendo um medicamento.

que não podem ser usados de forma segura e efetiva no cenário de venda livre no mercado. O comitê consultor para fármacos vendidos sem prescrição considerou que seria necessário o cuidado de um profissional de saúde para o acompanhamento dos casos de hiperlipidemia, um problema crônico e assintomático cujas consequências são potencialmente graves. Por motivo semelhante, não foi aprovada a comercialização do aciclovir como medicamento OTC para tratamento de herpes genital recorrente em função da preocupação com erros no diagnóstico e uso inapropriado, levando a aumento da resistência viral.

Há três razões pelas quais se considera essencial que o médico esteja familiarizado com os produtos classificados como OTC. Primeiramente, muitos fármacos OTC são efetivos no tratamento de queixas comuns, por isso é importante que o médico esteja capacitado a ajudar o paciente a escolher um produto seguro e efetivo. Em razão do estímulo à redução de custos com fármacos no gerenciamento do cuidado em saúde, muitos médicos recomendam o uso de fármacos OTC efetivos a seus pacientes, uma vez que esses fármacos raramente têm cobertura pelos seguros de saúde (Tabela 63-2). Ademais, muitos dos componentes ativos nos fármacos OTC podem agravar quadros clínicos preexistentes ou interagir com fármacos prescritos. (Ver Capítulo 66, "Principais Interações Farmacológicas e Seus Mecanismos".) Por fim, o uso inapropriado ou exagerado de produtos OTC pode desencadear complicações clínicas importantes. A fenilpropanolamina, por exemplo, um simpatomimético antigamente encontrado em muitos produtos para tratamento de resfriados, alergias e controle do peso, foi retirada do mercado nos EUA pela FDA com base em relatos de que o fármaco aumentaria o risco de acidente vascular encefálico hemorrágico. O dextrometorfano, um antitussígeno encontrado em muitas formulações para tratamento de resfriado e tosse, foi usado com doses muito altas (p. ex., mais de 5 a 10 vezes a dose recomendada) por adolescentes como alucinógeno. Embora sejam raras as complicações graves associadas à *overdose* de dextrometorfano como fármaco único, muitos produtos associados ao fármaco em sua fórmula contêm outros componentes (paracetamol, anti-histamínicos e simpatomiméticos) cuja *overdose* pode ser fatal. Além disso, a pseudoefedrina, um descongestionante contido em diversas fórmulas antigripais de venda livre, é usada na manufatura ilícita de metanfetamina. O conhecimento geral acerca desses produtos e suas fórmulas permite ao médico avaliar de forma mais ampla a possibilidade de problemas relacionados ao uso de OTC em seus pacientes.

A Tabela 63-2 lista exemplos de produtos OTC que podem ser usados de forma efetiva no tratamento de problemas de saúde. A escolha de um ingrediente em detrimento de outro pode ser importante em pacientes com determinados quadros clínicos ou naqueles que utilizam outros medicamentos. Essas questões foram discutidas com detalhes em outros capítulos. As recomendações listadas na Tabela 63-2 fundamentam-se na eficácia dos componentes e nos princípios descritos nos parágrafos que se seguem.

1. Selecione o produto que tenha a fórmula mais simples no que se refere a componentes e forma de administração. De forma geral, deve-se dar preferência a produtos compostos por um só fármaco. Embora algumas associações contenham doses efetivas de todos os componentes, outras contêm doses terapêuticas de alguns e subterapêuticas de outros. Ademais, é possível que os componentes tenham duração de ação distinta, e sempre há a possibilidade de médico ou paciente desconhecerem a presença de algum componente ativo do produto. Por exemplo, muitos produtos antigripais e antitussígenos contêm paracetamol; é possível que o paciente que desconheça tal fato tome doses separadas do analgésico (paracetamol) além daquela contida no produto antigripal, o que poderia causar hepatotoxicidade.
2. Opte por um produto que contenha uma dose terapeuticamente efetiva.
3. Os consumidores e os profissionais de saúde devem ler com cuidado o rótulo do produto a fim de determinar que componentes são adequados com base nos sintomas e na condição de saúde subjacente do paciente e em tudo aquilo que se saiba sobre os medicamentos já utilizados. Esse ponto é essencial porque muitos produtos com a mesmo marca contêm componentes diferentes indicados para usos distintos. Por exemplo, diversos laxativos (com componentes ativos diferentes) são vendidos sob a denominação Dulcolax, inclusive Dulcolax Balance (polietilenoglicol), Dulcolax Laxative (bisacodil) e Dulcolax Stool Softener (amolecedor de fezes) (docusato sódico). Esta estratégia de *marketing* de "extensão da marca" em uma linha de produtos, embora legal, gera confusão e pode levar a erros de medicação.
4. Sempre que possível, recomende um produto genérico.
5. Fique atento a propagandas que proclamem superioridade específica sobre produtos similares.
6. Para as crianças, dose, posologia e palatabilidade do produto são considerações primordiais.

Determinados componentes de produtos OTC devem ser evitados ou usados com cautela em alguns pacientes, considerando que podem agravar problemas médicos preexistentes ou interagir com outros fármacos que o paciente esteja utilizando. Muitos dos componentes mais potentes vendidos livremente estão ocultos em produtos nos quais sua presença não seria esperada (Tabela 63-3). Embora os fármacos OTC tenham rotulagem padronizada quanto a forma e conteúdo, com exigência de informações sobre indicação, dose, alertas e componentes ativos e inativos contidos no produto, muitos consumidores não leem com atenção ou não compreendem as informações. O desconhecimento acerca dos ingredientes contidos em produtos OTC e a noção que muitos profissionais de saúde têm de que tais produtos são ineficazes e inócuos podem causar confusão diagnóstica e interferir no tratamento. Inúmeros produtos OTC, inclusive analgésicos e fórmulas antialérgicas, antigripais e antitussígenas, contêm simpatomiméticos. Esses agentes devem ser evitados ou usados com cautela por pacientes com diabetes melito tipo 1 e por portadores de hipertensão arterial, angina ou hipertireoidismo. Não se deve utilizar ácido acetilsalicílico em crianças e adolescentes com infecção viral (com ou sem febre) em razão do risco aumentado de síndrome de Reye. O ácido acetilsalicílico e outros AINEs devem ser evitados por indivíduos com doença ulcerosa péptica em atividade ou distúrbios plaquetários e por aqueles pacientes que estejam sendo tratados com anticoagulantes orais. A cimetidina, um antagonista do receptor H_2, é notoriamente uma inibidora do metabolismo hepático capaz de aumentar os níveis sanguíneos e a toxicidade de fármacos como fenitoína, teofilina e varfarina.

TABELA 63-2 Ingredientes com eficácia comprovada em algumas classes de OTC

Categoria de OTC	Componentes e posologia habitual em adultos	Exemplos de produtos	Comentários
Redutores da acidez gástrica H_2-antagonistas	Cimetidina, 200 mg 1 ou 2 vezes/dia	Tagamet HB, vários genéricos	Esses produtos foram aprovados para "alívio da azia associada à ingestão de alimentos ácidos e para acidez gástrica" Não devem ser tomados por mais de 2 semanas e não são recomendados a crianças com menos de 12 anos
	Famotidina, 10 a 20 mg 1 ou 2 vezes/dia	Pepcid AC, Maximum Strength Pepcid AC, vários genéricos	
	Nizatidina, 75 mg 1 ou 2 vezes/dia	Axid AR	
	Ranitidina, 75 a 150 mg 1 ou 2 vezes/dia	Zantac 75, Zantac 150, vários genéricos	
Redutores da acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons)	Lansoprazol, 15 mg 1 vez/dia durante 14 dias	Prevacid 24 HR	Os inibidores da bomba de prótons estão aprovados para tratamento de azia frequente em adultos (idade igual ou acima de 18 anos) com sintomas de azia por 2 ou mais dias por semana. Esses produtos não são usados para alívio imediato, uma vez que seu efeito pleno pode demorar 1 a 4 dias. Não devem ser tomados por mais de 14 dias ao longo de 4 meses, a não ser que tenham sido prescritos por médico. 20,6 mg de omeprazol magnésio equivalem a 20 mg de omeprazol (força de prescrição)
	Omeprazol magnésio, 20,6 mg 1 vez/dia durante 14 dias	Prilosec OTC, diversos genéricos	
	Omeprazol (20 mg) com bicarbonato de sódio (1.100 mg), 1 vez/dia durante 14 dias	Zegerid OTC	
Formulações para acne	Peróxido de benzoíla, 5%, 10%	Clearasil, Oxy-10, vários genéricos	Uma das formulações mais efetivas para tratamento de acne. Aplicar com parcimônia uma ou duas vezes ao dia. Reduzir a concentração ou a frequência caso haja irritação da pele
Formulações para alergia e "resfriados"	Clorfeniramina, 4 mg a cada 4 a 6 horas; 8 mg (liberação lenta) a cada 8 a 12 horas; 12 mg (liberação lenta) a cada 12 horas	Chlor-Trimeton Allergy, diversos genéricos	Os anti-histamínicos isoladamente aliviam a maior parte dos sintomas associados a rinite alérgica ou febre do feno. Clorfeniramina, bronfeniramina e clemastina talvez causem menos sonolência do que a difenidramina Cetirizina, fexofenadina e loratadina (segunda geração de anti-histamínicos) são terapeuticamente comparáveis aos fármacos da primeira geração; seus efeitos anticolinérgicos são mínimos e, portanto, estão associados a menor incidência de sedação. Ocasionalmente, os sintomas não aliviados com anti-histamínicos respondem à associação de descongestionante simpatomimético. A venda de produtos OTC contendo pseudoefedrina é restrita (ver os comentários no item "Descongestionantes sistêmicos")
	Clemastina, 1,34 mg a cada 12 horas	Tavist Allergy	
	Cetirizina, 10 mg a cada 24 horas	Zyrtec, diversos genéricos	
	Difenidramina, 25 a 50 mg a cada 4 a 6 horas	Benadril Allergy, diversos genéricos	
	Fexofenadina 60 mg a cada 12 horas; 180 mg a cada 24 horas	Allegra 12 hour, Allegra 24 hour	
	Loratadina, 10 mg a cada 24 horas	Alavert, Claritin, diversos genéricos	
	Bronfeniramina (4 mg) com fenilefrina (10 mg) a cada 4 horas	Dimetapp Cold & Allergy, diversos genéricos	
	Cetirizina (5 mg) com pseudoefedrina (120 mg) a cada 12 horas	Zyrtec-D	
	Clorfeniramina (4 mg) com fenilefrina (10 mg) a cada 12 horas	Allerest PE, Studafed PE Sinus & Allergy, diversos genéricos	
	Fexofenadina 60 mg a cada 12 horas; 120 mg a cada 12 horas	Allegra-D 12 Hour	
	Loratadina (5 mg) com pseudoefedrina (120 mg) a cada 12 horas	Claritin-D 12 hour	
	Loratadina (10 mg) com pseudoefedrina (240 mg) a cada 24 horas	Claritin-D 24 Hour	
	Triprolidina (2,5 mg) com fenilefrina (10 mg) a cada 4 horas	Actifed Cold & Allergy, diversos genéricos	

(*continua*)

TABELA 63-2 Ingredientes com eficácia comprovada em algumas classes de OTC (*continuação*)

Categoria de OTC	Componentes e posologia habitual em adultos	Exemplos de produtos	Comentários
Analgésicos e antipiréticos	Paracetamol, 325 a 650 mg a cada 4 a 6 horas; 650 a 1.300 mg (liberação lenta) a cada 8 horas	Panadol, Tylenol, Extra Strength Tylenol, Tylenol 8-Hour, diversos genéricos	O paracetamol não tem atividade anti-inflamatória, mas está disponível em solução; esta forma de apresentação é utilizada principalmente em crianças incapazes de mastigar ou engolir comprimidos; o uso de produtos contendo paracetamol aumenta o risco de lesão hepática grave nos indivíduos que ingiram mais de 4 g em 24 horas, naqueles que consumam outros produtos contendo paracetamol, ou mais de 3 doses de bebida alcoólica por dia. Em janeiro de 2011, a FDA anunciou que os fabricantes de produtos cuja fórmula contivesse paracetamol deveriam limitar a dose deste fármaco a 325 mg por unidade a fim de reduzir o risco de lesão hepática grave por *overdose* de paracetamol. Há diversos tipos de produtos, inclusive aqueles com associação de antiácidos e cafeína, comprimidos com cobertura entérica e efervescentes, apresentações de ação prolongada ou extrafortes, e diversas associações de analgésicos. Nenhuma tem vantagem substancial sobre os produtos contendo um único componente. O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em alguns indivíduos (ver no texto). O uso de produtos que contêm ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia gastrintestinal grave nos indivíduos que consumam 3 ou mais doses de bebida alcoólica por dia. O uso de produtos contendo AINEs aumenta o risco de hemorragia gastrintestinal grave nos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que tenham tido úlcera péptica ou problemas de sangramento, façam uso de anticoagulantes, fármacos esteróides, ou outros fármacos, com ou sem prescrição, que contenham AINEs, consumam mais de 3 doses de bebida alcoólica por dia ou que utilizem fármacos em dose maior ou período superior aos recomendados. O uso contínuo a longo prazo de AINEs aumenta o risco de ataque cardíaco e de acidente vascular encefálico.
	AAS, 325 a 650 mg a cada 4 a 6 horas	Bayer Aspirin, Ecotrin, Bufferin, diversos genéricos	
	Ibuprofeno, 200 a 400 mg a cada 4 a 6 horas (não exceder 1.200 mg em 24 horas)	Advil, Motrin IB, diversos genéricos	
	Naproxeno de sódio, 220 mg a cada 8 a 12 horas (não exceder 660 mg em 24 horas)	Aleve, diversos genéricos	
Antiácidos	Hidróxido de magnésio e de alumínio isoladamente ou em associações; carbonato de cálcio, em doses variadas; consulte o rótulo do produto	Alternagel, Maalox, Milk of Magnesia, Mylanta, Tums, diversos genéricos	As associações combinando magnésio e alumínio, com menor probabilidade de causarem constipação ou diarreia, têm alta capacidade neutralizadora. Algumas formulações incluem a dimeticona, um antiflatulento para alívio de distensão e opressão
Anti-helmínticos (infestação por oxiúros)	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg (máximo: 1g)	Pin-X, Reese's Pinworm	Trate todos os habitantes da casa. Para crianças com menos de 2 anos ou menos de 11 kg, consulte o pediatra. Roupas de baixo, pijamas e roupas de cama devem ser lavados diariamente até que o problema se resolva. Se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas, contate um médico para determinar se há indicação para repetir a administração
Antidiarreicos	Subsalicilato de bismuto, 524 mg a cada 30 a 60 minutos, de acordo com a necessidade, até 8 doses diárias	Kaopectate, Pepto-Bismol, vários genéricos	Os antidiarreicos não devem ser usados se a diarreia for acompanhada por febre acima de 38,5° C ou se houver sangue e muco presente nas fezes. Os sais de bismuto podem escurecer a língua e/ou as fezes. Os salicilatos são absorvidos e podem causar tinito se forem administrados junto com ácido acetilsalicílico
	Loperamida, 4 mg inicialmente, seguidos por 2 mg a cada evacuação diarreica, sem exceder 8 mg em 24 horas	Imodium A-D, diversos genéricos	A loperamida, um opioide sintético, atua na musculatura lisa intestinal reduzindo a motilidade e permitindo maior absorção de água e eletrólitos. O fármaco penetra pouco no SNC e tem baixo risco de efeitos colaterais em comparação com o difenoxilato ou opioides. Não é uma substância de venda controlada

(*continua*)

TABELA 63-2 Ingredientes com eficácia comprovada em algumas classes de OTC (*continuação*)

Categoria de OTC	Componentes e posologia habitual em adultos	Exemplos de produtos	Comentários
Antifúngicos tópicos	Butenafina, 1% (creme) aplicado às regiões afetadas 1 vez ao dia	Lotrimin Ultra	Efetivo no tratamento da tinha do pé (pé de atleta) e tinha do corpo. O clotrimazol e miconazol também são efetivos contra *Candida albicans*. Os médicos devem estar cientes de que os produtos com o mesmo nome comercial não necessariamente têm o mesmo ingrediente ativo
	Clotrimazol, 1% (creme, talco, solução), aplicado às regiões afetadas 2 vezes/dia (manhã e noite)	Lotrimin AF (diversas formulações), vários genéricos	
	Miconazol, 2% (creme, talco, solução), aplicado às regiões afetadas 2 vezes/dia (manhã e noite)	Cruex, Desenex, Lotrimin AF (talco, *spray*), Zeasorb-AF	
	Terbinafina, 1% (creme, gel, solução), aplicado às regiões afetadas 1 vez/dia (tinha, pé-de-atleta) ou 2 vezes/dia (manhã e noite)	Lamisil AT	
	Tolnaftato, 1% (creme, talco, spray, solução), aplicado às regiões afetadas 2 vezes/dia (manhã e noite)	Lamisil AF Defense (talco), Tinactin, Ting cream, diversos genéricos	
	Ácido undecilênico, 12 a 25% (talco, solução) aplicado às regiões afetadas 2 vezes/dia	Blis-To-Sol, Elon Dual Defense Anti-Fungal	
Antifúngicos vaginais	Clotrimazol (creme vaginal a 1%, 2%, comprimidos 100 mg, 200 mg); ver comentários sobre a forma de administração	Gyne-Lotrimin-7, Gyne-Lotrimin-3, diversos genéricos	Antifúngicos tópicos vaginais devem ser usados apenas para tratamento de vulvovaginite recorrente por *Candida* em mulheres de resto saudáveis e não gestantes previamente diagnosticadas por médico. Insira uma dose com aplicador vaginal (1%) ou um comprimido (100 mg) intravaginal na hora de dormir durante 7 dias consecutivos. Alternativamente: insira o conteúdo de um aplicador (2%) ou um comprimido (200 mg) por via intravaginal na hora de dormir por 3 dias consecutivos
	Miconazol (creme vaginal 2%, 4%; supositórios vaginais 100 mg, 200 mg, 1.200 mg); ver comentários sobre a forma de administração	Monistat-7, Monistat-3, Vagistat-3, diversos genéricos	Insira o conteúdo do aplicador intravaginal na hora de dormir por 3 dias consecutivos (4%) ou 7 dias consecutivos (2%). Alternativamente, insira um supositório intravaginal na hora de dormir no dia 1 (1.200 mg), 3 dias consecutivos (200 mg), ou 7 dias consecutivos (100 mg)
	Tioconazol, pomada vaginal 6,5%, o conteúdo de um aplicador vaginal por via intravaginal na hora de dormir (dose única)	Monistat-1, Vagistat-1, diversos genéricos	
Anti-inflamatórios tópicos	Hidrocortisona, 0,5% (creme, pomada, loção), 1% (creme, gel, pomada, loção, *spray*)	Cortaid, Cortizone-10, Preparation H, Hidrocortisone, diversos genéricos	São usados para alívio temporário de prurido e inflamação associada a erupções menores por dermatite de contato alérgica, picadas de insetos e hemorroidas Aplica-se com parcimônia às regiões afetadas 2 a 4 vezes/dia
Agentes antisseborreicos	Alcatrão de hulha, xampu a 0,5 a 5%, posologia variável; consulte o rótulo do produto	Denorex Therapeutic, Ionil T Plus, diversos genéricos	Os derivados do alcatrão inibem a proliferação epidérmica e talvez tenham atividade antipruriginosa e antimicrobiana
	Cetoconazol, xampu a 1%, aplicar a cada 3-4 dias	Nizoral A-D	É um antifúngico sintético do grupo dos azólicos com atividade contra *Pityrosporum ovale*, um fungo que pode causar seborreia e caspa. Massageie todo o couro cabeludo por 3 minutos. Enxague totalmente e repita a aplicação
	Piritionato de zinco, xampu 1 a 2%, aplicar uma ou duas vezes por semana	Head & Shoulders, Selsun Blue Salon, diversos genéricos	Sulfeto de selênio e piritionato de zinco são citostáticos que reduzem a taxa de renovação epidérmica. Massageie o couro cabeludo úmido por 2 a 3 minutos. Enxague totalmente e repita a aplicação. O sulfeto de selênio pode ser irritante para olhos e pele
	Sulfeto de selênio, xampu a 1%, aplicar uma ou duas vezes por semana	Head & Shoulders Intensive Treatment, Selsun Blue Medicated, diversos genéricos	

(*continua*)

TABELA 63-2 Ingredientes com eficácia comprovada em algumas classes de OTC (*continuação*)

Categoria de OTC	Componentes e posologia habitual em adultos	Exemplos de produtos	Comentários
Antitussígenos	Codeína, 10 a 20 mg a cada 4 a 6 horas, sem exceder 120 mg em 24 horas (com guaifenesina)	Guiatuss AC, Mytussin AC, diversos genéricos	Atua em nível central para aumentar o limiar da tosse. Nas doses necessárias para a supressão da tosse, a tendência à dependência associada à codeína é baixa. As associações contendo codeína são classificadas como narcóticos V, e, em alguns Estados, a venda como OTC é proibida
	Dextrometorfano, 10 a 20 mg a cada 4 horas ou 30 mg a cada 6 a 8 horas; 60 mg (suspensão com liberação prolongada) a cada 12 horas	Delsym 12-Hour Cough, Hold DM, Robitussin Cough, Vicks 44 Dry Cough, diversosgenéricos	O dextrometorfano é um congênere não opioide do levorfanol sem propriedade analgésica ou tendência a causar adição. Com frequência é usado em associações com anti-histamínicos, descongestionantes e expectorantes Em altas doses (acima de 2 mg/kg), o dextrometorfano pode provocar efeitos alucinógenos semelhantes aos da fenciclidina
Descongestionantes tópicos	Oximetazolina, solução nasal a 0,05%, 2 a 3 aplicações em cada narina a cada 10 a 12 horas	Afrin, Dristan, Neo-Synephrine Nighttime 12-Hour, Sudafed OM, Vicks Sinex, diversos genéricos	São simpatomiméticos tópicos efetivos para controle temporário de rinorreia aguda associada aos quadros de resfriado e alergia. Os agentes de efeito prolongado (produtos contendo oximetazolina) em geral são os mais usados, embora a fenilefrina seja igualmente efetiva. Os descongestionantes tópicos não devem ser usados por mais de 3 dias para evitar que haja congestão por rebote
	Fenilefrina, solução nasal (0,5% a 1%), 2 a 3 aplicações em cada narina no mínimo a cada 4 horas	Neo-Synephrine, diversos genéricos	
Descongestionantes sistêmicos	Fenilefrina, 10 mg a cada 4 horas	Sudafed PE, vários produtos genéricos em associações	Os descongestionantes orais têm ação mais duradoura, mas causam mais efeitos sistêmicos, inclusive nervosismo, excitabilidade, inquietação e insônia. Também estão disponíveis em produtos com associações de anti-histamínicos, antitussígenos, expectorantes e analgésicos. As normas federais para desestimular a produção ilícita de metanfetamina especificam que todos os produtos contendo pseudoefedrina devem ser mantidos em locais trancados ou atrás do balcão da farmácia e que só podem ser vendidos em quantidade limitada a consumidores que se identifiquem com documento contendo foto e assinem um livro de registro
	Pseudoefedrina, 60 mg a cada 4 a 6 horas ou 120 mg liberação lenta) a cada 12 horas, ou 240 mg (liberação lenta) a cada 24 horas	Sudafed, diversos genéricos	
Contraceptivos de emergência	Levonorgestrel, comprimidos de 1,5 mg assim que possível nas 72 horas seguintes ao ato sexual sem proteção	Plan B One-Step	O levonorgestrel evita a ovulação e pode inibir a fertilização ou a implantação. Reduz em até 89% a chance de gravidez quando tomado de acordo com a orientação, no prazo de 72 horas após a relação sexual sem proteção. O medicamento está disponível para venda em farmácias sob a supervisão de um farmacêutico licenciado. Há necessidade de prescrição médica para mulheres com idade igual ou inferior a 17 anos
Expectorantes	Guaifenesina, 200 a 400 mg a cada 4 horas; 600 a 1.200 mg (liberação lenta) a cada 12 horas	Mucinex, Robitussin, diversos genéricos	É o único expectorante OTC reconhecido pela FDA como seguro e efetivo. Com frequência é usado com anti-histamínicos e antitussígenos
Estimulantes do crescimento capilar	Minoxidil, solução a 2% (para mulheres), espuma ou solução a 5% (para homens), aplicar ½ tampa (espuma) ou 1 mL (solução) às regiões afetadas do couro cabeludo 2 vezes/dia	Rogaine for men, Rogaine for Women, Rogaine Extra Strength for Men	O minoxidil parece capaz de estimular os folículos pilosos, resultando em aumento da espessura do cabelo e redução da perda capilar. Talvez haja necessidade de tratamento por 4 meses ou mais para que os resultados sejam evidentes. Se for observado crescimento de cabelo novo, é necessário manter o tratamento já que a densidade capilar retorna aos níveis pré-tratamento meses após a suspensão do fármaco

(*continua*)

TABELA 63-2 Ingredientes com eficácia comprovada em algumas classes de OTC (*continuação*)

Categoria de OTC	Componentes e posologia habitual em adultos	Exemplos de produtos	Comentários
Laxantes	Formadores de massa: policarbofila, psílio e metilcelulose. A posologia varia; consulte o rótulo do produto	Citrucel, Fibercon, Konsyl, Metamucil, diversos genéricos	Os laxativos mais seguros para uso a longo prazo são os formadores de massa fecal e os amolecedores de fezes Os laxativos e estimulantes salinos podem ser usados em quadros agudos, mas não cronicamente (ver no texto). Os formadores de massa retêm água e expandem o bolo fecal, estimulando a peristalse
	Hiperosmóticos: glicerina, supositório com 2 a 3 g por via retal diariamente. Polietilenoglicol 3350 (pó), 17 g dissolvidos em 4–8 onças (oz), ou seja, 125 a 250 g de líquido diariamente	Fleet Supositório Glicerina, diversos genéricos; Dulcolax Balance, MiraLax	A glicerina induz ação irritante local combinada ao efeito osmótico. As formulações contendo polietilenoglicol são formadas por moléculas grandes, mal absorvidas, que provocam efeito osmótico, causando distensão e efeito catártico
	Amolecedores das fezes: docusato de sódio, 50 a 500 mg diariamente. Docusato de cálcio, 240 mg diariamente	Colace, Dulcolax, Surfak, diversos genéricos	Amolecem a matéria fecal por meio de ação detergente que permite a entrada de água nas fezes
	Laxativos estimulantes: Bisacodil, 5 a 15 mg diariamente. Sena, com posologia variável; consulte o rótulo do produto	Dulcolax, Ex-Lax, Senokot, diversos genéricos	As ações estimulantes incluem irritação direta da mucosa intestinal ou estimulação do plexo mientérico, resultando em peristalse. Esses fármacos também podem alterar a absorção de líquidos e eletrólitos, resultando em acúmulo de líquido no lúmen e evacuação dos intestinos
Pediculícidas (piolho do couro cabeludo)	Permetrina 1% Piretrinas (0,3%) associada a butóxido de piperonila (3-4%)	Nix A-200, RID	As instruções de uso variam; consulte o rótulo do produto Evite contato com os olhos. Retire as lêndeas com pente fino. Roupas de cama, pijamas, escovas de cabelo e pentes devem ser lavados diariamente até que se resolva a infestação Para os produtos com piretrina, há necessidade de novo tratamento após 7 a 10 dias, a fim de se matar os piolhos nascidos de lêndeas. Os produtos à base de permetrina têm efeito residual por 10 dias; portanto, não há necessidade de nova aplicação, a não ser que haja lêndeas visíveis 7 dias após o tratamento inicial
Auxiliares do sono	Difenidramina, 25 a 50 mg na hora de dormir	Nytol, Simply Sleep, Sominex, diversos genéricos	Difenidramina e doxilamina são anti-histamínicos com efeitos depressores do SNC bem documentados. Considerando que a insônia pode ser indicativa de problemas subjacentes graves que requerem tratamento médico, os pacientes devem consultar um médico caso a insônia persista por mais de 2 semanas
	Doxilamina, 25 mg 30 minutos antes de ir para cama	Unisom, diversos genéricos	
Auxiliares no combate ao tabagismo	Goma de mascar de nicotina polacrilax: posologia variável; consulte o rótulo do produto	Nicorette, diversos genéricos	Os produtos para reposição de nicotina associados a programas de suporte comportamental dobram as taxas de cessação de tabagismo a longo prazo em comparação com placebo. Revise com cuidado as recomendações de uso, uma vez que a intensidade do produto varia, podendo haver necessidade de autotitulação e retirada progressiva
	Pastilha (*lozange)* de nicotina polacrilax: posologia variável; consulte o rótulo do produto	Nicorette, diversos genéricos	
	Nicotina (sistema transdérmico) posologia variável; consulte o rótulo do produto	Nicoderm CQ, diversos genéricos	
Auxiliares para perda de peso	Orlistate, 60 mg nas refeições contendo gordura (Não ultrapassar 180 mg/dia.)	Alli	Está aprovado como auxiliar na perda de peso de adultos com idade igual ou superior a 18 anos, desde que usado em associação com dieta de baixa caloria e baixo teor de gordura e programa de atividades físicas. O orlistate é um inibidor não absorvido sistemicamente da lipase gastrintestinal que bloqueia a absorção da gordura contida na dieta. A formulação para venda OTC é uma versão de menor potência em comparação com o produto vendido com prescrição (Xenical)

TABELA 63-3 Componentes ocultos em produtos OTC

Fármaco ou classe oculta	Classe de OTC contendo o fármaco	Exemplos de produtos
Álcool (porcentual de etanol)	Xaropes para tosse, formulações para resfriados	Theraflu Nighttime (10%); Vicks NyQuil Cold & Flu Liquid (10%); Vicks Nyquil Cough (10%)
	Colutórios	Listerine (27%); Scope (15%); Cepacol (14%)
Anti-histamínicos	Analgésicos	Advil PM; Alka-Seltzer PM, Excedrin PM; Bayer PM; Extra Strength Doan's PM; Goody's PM Pain Relief Powder; Tylenol PM
	Produtos para a menstruação	Midol Menstrual Complete; Pamprin Multi-Sympton
	Auxiliares do sono	Nytol; Simply Sleep; Sominex; Unisom
Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos	Antidiarreicos	Pepto-Bismol (subsalicilato de bismuto); Kaopectate(subsalicilato de bismuto)
	Formulações para resfriados/alergias	Alka-Seltzer Plus Flu
Cafeína (mg/comprimido ou como indicado)	Analgésicos	Anacin (32); Anacin Maximum Strength (32); Arthritis Strength BC (65/pacote pré-medido); BC Powder (65/pacote pré-medido); Excedrin Extra Strength (65); Excedrin Migraine (65); Excedrin Tension Headache (65); Goody's Extra Strength Headache Powder (33/pacote pré-medido); Goody's Cool Orange (65/pacote pré-medido)
	Produtos para a menstruação	Excedrin Menstrual Complete (65); Midol Menstrual Complete (60); Pamprim Max (65)
	Estimulantes	NoDoz (200); Vivarin (200)
Anestésico local (geralmente benzocaína)	Antitussígenos/pastilhas (*lozanges*)	Cepacol Sore Throat Lozenges; Chloraseptic Sore Throat; Sucrets Sore Throat; Sucrets Complete
	Formulações dermatológicas	Americaine; Bactine; Dermoplast; Lanacane: Solarcaine
	Produtos para hemorroidas	Americaine Ointment; Nupercainal; Tronolone; Tucks Ointment
	Dor de dente, dor de garganta e produtos para a dentição	Anbesol; Kank-A; Orajel; Zilactin-B
Sódio (mg/comprimido ou como indicado)	Analgésicos	Alka-Seltzer Original Effervescent Tablet (567); Alka-Seltzer Extra Strength Effervescent Tablet (588); Bromo-Seltzer Granules (959/pacote pré-medido)
	Antiácidos	Alka-Seltzer Original Effervescent Tablet (567); Alka-Seltzer Extra Strength Effervescent Tablet (588); Alka-Seltzer Gold (309); Alka-Seltzer Heartburn Relief (575); Brioschi (500/dose de 6 g); Bromo-Seltzer Granules (959/pacote pré-medido)
	Formulações para resfriados/tosse	Alka-Seltzer Plus Formulations: Day Cold (416); Cold & Cough (415); Flu (387); Night Cold (474)
	Laxativos	Fleet Enema (4.439 mg, dos quais 275 a 400 mg absorvidos por enema)
Simpatomiméticos	Analgésicos	Excedrin Sinus Headache; Sine-Off; Sinutab; Tylenol Congestion & Pain; Tylenol Sinus Severe Congestion
	Produtos para asma	Bronkaid Dual Action; Primatene Mist; Primatene Tablets
	Formulações para resfriados/alergia/tosse	Advil Cold & Sinus; Alka-Seltzer Plus (vários); Comtrex Severe Cold & Sinus; Congestac; Contac Cold+Flu; Dimetapp (vários); Dristan Cold; PediaCare (vários); Robitussin Cough, Cold & Flu; Robitussin Cough & Cold CF; Sudafed PE Cold & Cough; Theraflu (vários); Triaminic (vários); Tylenol Cold (vários); Tylenol Sinus (vários); Tylenol Allergy (vários); Vicks (vários)
	Produtos para hemorroidas	Hemorid; Preparation H (creme, pomada e supositório)

O uso excessivo ou inapropriado de produtos OTC pode induzir problemas médicos significativos. Um bom exemplo é a congestão por rebote causada pelo uso regular de descongestionantes nasais por mais de 3 dias. O uso impróprio a longo prazo de alguns antiácidos (p. ex., hidróxido de alumínio) pode causar constipação intestinal e até mesmo impactação de fezes em idosos, além de hipofosfatemia. O uso abusivo de laxantes pode resultar em cólicas abdominais e distúrbios hidreletrolíticos. Insônia, nervosismo e inquietação podem resultar do uso de simpatomiméticos e cafeína encontrados em muitos produtos OTC (Tabela 63-3). O uso a longo prazo de analgésicos que contêm grandes quantidades de cafeína pode produzir cefaleia de rebote; o uso a longo prazo de analgésicos também foi associado à nefrite intersticial. Produtos OTC que contêm ácido acetilsalicílico, outros salicilatos, paracetamol, ibuprofeno ou naproxeno aumentam o risco de hepatotoxicidade e de hemorragia gastrintestinal em indivíduos que consomem três ou mais doses de bebida alcoólica por dia. Evidências recentes sugerem que o uso a longo prazo de alguns AINEs aumenta o risco de ataque cardíaco ou de acidente vascular encefálico. Além disso, a ingestão aguda de grandes quantidades de paracetamol por adultos ou crianças pode causar hepatotoxicidade grave com frequência fatal. Os anti-histamínicos podem causar sedação ou sonolência, sobretudo quando tomados concomitantemente com sedativos hipnóticos, tranquilizantes, bebidas alcoólicas ou outros depressores do sistema nervoso central. Os anti-histamínicos e outras substâncias contidos em produtos de uso tópico ou vaginal podem induzir reações alérgicas.

Finalmente, o uso de fórmulas de venda livre para tratamento de gripe e tosse em crianças foi examinado pela FDA com base em dados que indicam a ineficácia em crianças com menos de 12 anos e relatos de toxicidade grave. Em 2008, a FDA publicou um alerta recomendando que produtos OTC contra resfriado e tosse (p. ex., produtos contendo antitussígenos, expectorantes, descongestionantes e anti-histamínicos) não fossem usados por lactentes e crianças com menos de 2 anos em razão do risco de eventos adversos graves e possivelmente letais. Depois deste alerta, em outubro de 2008, a indústria farmacêutica voluntariamente modificou os rótulos desses produtos com o aviso de "não utilizar" em crianças com menos de 4 anos de idade. Estão em curso na FDA revisões sobre segurança acerca do uso desses agentes em crianças com idade entre 2 e 11 anos.

Há três fontes principais de informação sobre produtos OTC. O *Handbook for Nonprescription Drugs* é a fonte mais abrangente para fármacos de venda livre; a obra avalia os componentes contidos nas principais classes de fármacos OTC e lista os componentes de muitos produtos OTC. O *Nonprescription Drug Therapy* é uma referência *online* atualizada mensalmente; fornece informações detalhadas sobre produtos OTC e instruções para orientação do paciente. Já o *Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs, Dietary Supplements and Herbs*, um compêndio de informações fornecidas pelos fabricantes acerca de produtos OTC, é publicado anualmente, mas é incompleto no que se refere ao número de produtos contido. Os profissionais de saúde que procurem por informações mais específicas sobre os produtos OTC poderão encontrá-las nas referências a seguir.

REFERÊNCIAS

Consumer Healthcare Products Association website: http://www.chpa-info.org/

Handbook of Nonprescription Drugs, 17th ed. American Pharmacists Association, 2011.

Lessenger JE, Feinberg SD: Abuse of prescription and over-the-counter medications. J Am Board Fam Med 2008;21:45.

Nonprescription Drug Therapy. Facts and Comparisons 4.0 (online). Wolters Kluwer Health, 2011.

Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs, Dietary Supplements and Herbs, 32nd ed. Thomson Healthcare, 2011.

Sharfstein JM, North M, Serwint JR: Over the counter but no longer under the radar—pediatric cough and cold medications. N Engl J Med 2007;357:232.

US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Office of Nonprescription Products website: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductandtobacco/CDER/default.htm.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os fármacos para resfriados vendidos sem receita médica contêm anti-histamínico (p. ex., bronfeniramina, clorfeniramina, difenidramina), antitussígeno (p. ex., dextrometorfano), expectorante (p. ex., guaifenesina) e descongestionante nasal (p. ex., fenilefrina, pseudoefedrina). Os descongestionantes nasais sistêmicos (presentes no Alka-Seltzer e no Sudafed) estimulam os receptores α_1-adrenérgicos e podem aumentar a pressão arterial em função de vasoconstrição direta. Além disso, os AINEs (contidos no Advil PM) aumentam a pressão arterial e podem reduzir a efetividade dos agentes anti-hipertensivos. Os AINEs também podem agravar a insuficiência cardíaca, aumentando a retenção hídrica e elevando a pressão arterial. O Alka-Seltzer para tratamento de resfriados deve ser evitado em pacientes com insuficiência cardíaca em razão do alto teor de sódio que pode levar à retenção hídrica. O conteúdo de sódio em uma dose de Alka-Seltzer Plus (948 mg/dose) fornece aproximadamente metade do sódio máximo diário recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca.

CAPÍTULO

64

Suplementos dietéticos e fitoterápicos*

Cathi E. Dennehy, Pharm.D., e Candy Tsourounis, Pharm.D.

ESTUDO DE CASO

Um paciente de 65 anos de idade e história de doença arterial coronariana, colesterol elevado, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial procura seu médico para esclarecer uma dúvida sobre um suplemento dietético. O paciente está em bom estado geral, exercita-se regularmente e alimenta-se com dieta com baixo índice de gordura e sal. Os exames mais recentes demonstram que o LDL-colesterol ainda se encontra um pouco acima do valor ideal, com 120 mg/dL (meta < 100 mg/dL) e a hemoglobina A_{1C} está bem controlada em 6%. A pressão arterial também está controlada. O paciente utiliza sinvastatina, metformina, benazepril e ácido acetilsalicílico. Ele também toma regularmente as vitaminas do complexo B e coenzima Q10. O paciente pergunta se o uso de suplemento de alho o ajudaria a reduzir o LDL-colesterol para um valor abaixo de 100 mg/dL. Cite duas razões que expliquem o uso da coenzima Q10. Há algum suplemento que possa aumentar o risco de sangramento quando tomado junto com ácido acetilsalicílico?

O uso medicinal de plantas na sua forma natural e sem processamento sem dúvida se iniciou quando os primeiros animais inteligentes perceberam que determinadas plantas comestíveis alteravam funções específicas do organismo. Embora haja uma grande quantidade de informações históricas acerca do uso de suplementos à base de plantas, também há informações não confiáveis obtidas em ensaios clínicos mal desenhados com erros de randomização, vieses de confusão e — o que é mais importante — efeito placebo, que pode contribuir com 30 a 50% das respostas observadas. Considerando que a literatura sobre suplementos dietéticos ainda está evoluindo e boa parte dela não foi submetida a revisão por pares, recomenda-se que sejam consultadas fontes bibliográficas reputadas como guia para decisões quanto ao tratamento. Um compêndio sem vieses e regularmente atualizado com trabalhos básicos e clínicos acerca de compostos botânicos é o *Pharmacists Letter/Prescribers Letter Natural Medicines Comprehensive Database* (ver em "Referências"). Outra fonte fundamentada em evidências é o *Natural Standard*, que inclui um *site* internacional e multidisciplinar (http://www.naturalstandard.com). Infelizmente, as evidências disponíveis sobre esses objetivos e critérios de avaliação não enviesados raramente são suficientes para o estabelecimento de conclusões definitivas. Como resultado, todas as afirmativas sobre benefícios devem ser consideradas preliminares, e até mesmo as conclusões relativas com a segurança devem ser consideradas duvidosas nesse momento.

Do ponto de vista legal, os "suplementos dietéticos" são diferentes dos "medicamentos prescritos" derivados de plantas (morfina, digitálicos, atropina, etc.) por estarem disponíveis sem necessidade de prescrição e, ao contrário dos "medicamentos vendidos sem receita médica", são considerados legalmente suplementos dietéticos, e não medicamentos. Essa distinção elimina a necessidade de prova de eficácia e de segurança antes da liberação de venda, além de colocar sobre os ombros da FDA a responsabilidade da prova de que o suplemento é perigoso antes que seu uso possa ser restringido ou que o produto seja retirado do mercado. Embora os fabricantes sejam proibidos de vender produtos inseguros ou sem eficácia, a FDA tem enfrentado dificuldades com a indústria de suplementos em grande parte em razão do intenso *lobby* dos fabricantes e das interpretações variadas do *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA). O DSHEA define como suplementos dietéticos vitaminas, minerais, ervas ou outros produtos botânicos, aminoácidos ou suplementos usados para suprir a dieta, aumentando a ingestão ou usando concentrados, metabólitos, constituintes, extratos ou qualquer combinação desses ingredientes. Para os propósitos deste capítulo, as substâncias à base de plantas e as substâncias químicas sintéticas purificadas serão denominadas suplementos dietéticos. Entre as substâncias químicas purificadas, a glicosamina, a coenzima Q10 e a melatonina têm maior interesse farmacológico.

* O *marketing* desses produtos tem substituído os termos "ervas medicinais" e "medicamentos botânicos" por "suplementos dietéticos", a fim de evitar questões legais e normas governamentais. No que se refere a este capítulo, essas expressões são consideradas idênticas.

Este capítulo fornece uma perspectiva histórica e descreve as evidências obtidas em ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo e em metanálises e revisões sistemáticas sobre diversos dos agentes mais usados. A efedrina, o princípio ativo do Ma-huang, foi discutida no Capítulo 9.

FATORES HISTÓRICOS E REGULATÓRIOS

De acordo com a DSHEA, os suplementos dietéticos não são considerados medicamentos de venda livre (OTC) nos EUA, mas sim suplementos alimentares usados para manutenção da saúde. Embora os suplementos dietéticos sejam regulamentados como alimentos, os consumidores podem utilizá-los da mesma forma que usam fármacos e inclusive no lugar de fármacos ou combinados a eles.

Em 1994, o Congresso dos EUA, influenciado por organizações de consumidores e por *lobby* intenso dos fabricantes, aprovaram a DSHEA. A DSHEA exigia o estabelecimento de padrões para as boas práticas de produção (*Good Manufacturing Practice* — GMP) para a indústria de suplementos; contudo, somente em 2007 a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou uma norma definitiva sobre os padrões propostos para GMP. O atraso de 13 anos permitiu que os produtores autorregulassem o processo de produção, o que resultou em muitos casos de adulteração, falsificação e contaminação. Portanto, boa parte das críticas acerca da indústria de suplementos nutricionais envolve a ausência de pureza do produto e variações na potência. De acordo com os novos padrões de GMP, os produtores, grandes ou pequenos, de suplementos dietéticos devem agora estar conformes com a legislação. Entretanto, a FDA tem recursos limitados para investigar e acompanhar adequadamente o cumprimento de tais padrões, sobretudo quando algum ingrediente é suprido por meio de importação de outros países. Além disso, a cadeia de suprimento dos ingredientes dos suplementos dietéticos é complexa, e os organismos federais não estão aptos a inspecionar adequadamente a estrutura de manufatura de forma oportuna e eficiente.

Em razão dos problemas resultantes da autorregulação, outra lei, a *Dietary Supplement and Non-Prescription Drug Consumer Protection Act*, foi aprovada em 2006. Esta lei exige que fabricantes, empacotadores ou distribuidores de suplementos enviem relatórios sobre eventos adversos graves à FDA. Definem-se como eventos adversos graves aqueles que terminem em morte, ameaça de morte, hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita ou malformação ao nascimento, ou que impliquem intervenção médica ou cirúrgica para prevenir tais consequências baseadas em julgamentos médicos racionais. Esses relatórios têm como objetivo alertar o público sobre questões de segurança.

ASPECTOS CLÍNICOS SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS

Muitos consumidores nos EUA adotaram o uso de suplementos dietéticos como uma abordagem "natural" para cuidar de sua saúde. Infelizmente, é comum que haja equívocos conceituais acerca de segurança e eficácia dos agentes, e o fato de as substâncias serem denominadas "naturais" não representa garantia de segurança. Esses produtos podem ser inertes, tóxicos, ou ter sido adulterados de várias formas, falsificados ou contaminados tanto intencional quanto inadvertidamente.

Foram documentados efeitos adversos para diversos suplementos dietéticos; entretanto, é provável que haja subnotificação desses efeitos, uma vez que os consumidores nem sempre relatam, e não sabem como reportar um possível efeito colateral de algum suplemento dietético. Além disso, a análise química raramente é realizada nos produtos envolvidos, inclusive naqueles descritos na literatura como associados a efeitos colaterais. Isso produz confusão sobre se o componente principal ou uma adulteração causou o efeito colateral. Em alguns casos, os constituintes químicos da erva evidentemente podem causar efeitos tóxicos. Algumas das ervas que devem ser usadas com cautela ou não devem ser usadas estão listadas na Tabela 64-1.

Um fator de risco importante no uso de suplementos alimentares é a ausência de testes adequados sobre interação com fármacos. Como as plantas podem conter centenas de ingredientes ativos e inativos, é muito difícil e dispendioso estudar as possíveis interações com fármacos quando usadas em combinação com outros medicamentos. Isto pode apresentar riscos significativos para os pacientes.

■ SUBSTÂNCIAS FITOTERÁPICAS

EQUINÁCEA (*ECHINACEA PURPUREA*)

Química

As três espécies mais extensamente usadas de *Echinacea* são *Echinacea purpúrea*, *E. pallida* e *E. angustifolia*. Os constituintes químicos incluem flavonoides, constituintes lipofílicos (p. ex., alcamidas, poliacetilenos), polissacarídeos hidrossolúveis e conjugados cafeois hidrossolúveis (p. ex., equinacosídeo, ácido chicórico, ácido cafeico). Em qualquer formulação de equinácea vendida, as quantidades relativas dos componentes dependem das espécies usadas, do método de manufatura e das partes da planta utilizadas. A *E. purpurea* é a mais bem estudada em ensaios clínicos. Embora os constituintes ativos da equinácea não sejam de todo conhecidos, o ácido chicórico da *E. purpurea* e o equinacosídeo da *E. pallida* e da *E. angustifolia*, assim como as alcamidas e os polissacarídeos, são os componentes que com mais frequência apresentam propriedades moduladoras da imunidade. Entretanto, a maioria das formulações comercializadas não é padronizada quanto a qualquer componente em particular.

Efeitos farmacológicos

A. Imunomodulação

O efeito da equinácea sobre o sistema imune é controverso. As pesquisas *in vivo* em humanos utilizando as formulações comercializadas de *E. purpurea* demonstraram aumento da fagocitose e do número total de leucócitos circulantes, bem como da contagem diferencial de monócitos, neutrófilos e células destruidoras naturais (*natural killers*), mas sem imunoestimulação. *In vitro*, o extrato de *E. purpurea* aumentou a produção das interleucinas 1, 6 e 10 e do fator de necrose tumoral α por macrófagos humanos. Observou-se aumento da atividade da célula destruidora natural e de toxicidade celular dependente de anticorpos com o uso de

TABELA 64-1 Diversos suplementos e alguns riscos associados

Nomes comerciais, nomes científicos, partes das plantas	Utilidade pretendida	Agentes e efeitos tóxicos	Comentários
Acônito Espécies de *Aconitum*	Analgésico	Alcaloide, efeitos cardíacos e sobre o sistema nervoso central	Evitar
Ácido aristolóquico Espécies de *Aristolochia*	Medicina tradicional chinesa; diversos usos	Carcinogênico; nefrotoxicidade	Evitar
Actéia negra (*black cohosh*) *Cimicifuga racemosa*	Sintomas da menopausa	Hepatotoxicidade	Evitar[1]
Borragem *Borrago officinalis* folhas, partes aéreas	anti-inflamatório; diurético	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar
Chaparral *Larrea tridentata*	Anti-infeccioso; antioxidante; anticâncer	Hepatotoxicidade	Evitar
Unha de cavalo *Tussilago farfara* Folhas e flores	Infecções das vias respiratórias superiores	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar a ingestão de qualquer parte da planta; as folhas podem ser usadas topicamente com efeitos anti-inflamatórios de 4 a 6 semanas
Confrei Espécies de *Symphytum* Folhas e raízes	Digestivo; uso tópico para cicatrizar feridas	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar a ingestão; o uso tópico deve ser limitado a 4 a 6 semanas
Efedra, Ma-huang Espécies de *Ephedra*	Auxiliar em dietas; estimulante; broncodilatador	Toxicidade para o sistema nervos central, toxicidade cardíaca	Evitar em pacientes com risco de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, hipertensão arterial não controlada, crises convulsivas e transtornos de ansiedade
Erva-carvalhinha *Teucrium chamaedrys* Folhas, partes aéreas	Auxiliar em dietas	Hepatotoxicidade	Evitar
Extratos derivados de glândulas (timo, suprarrenal, tireoide)	Reposição hormonal	Risco de transmissão bacteriana, viral ou de príon; conteúdo hormonal variável	Evitar
Derivados da placenta humana	Antirreumático, anti-inflamatório	Risco de transmissão bacteriana, viral ou de príon	Evitar
Jin BuHuan	Analgésico; sedativo	Hepatotoxicidade	Evitar
Kava-kava	Ansiedade	Hepatotoxicidade	Evitar
Poejo *Mentha pulegium* ou *Hedeoma pulegioides* Extrato	Auxiliar da digestão; indução de fluxo menstrual; abortivo	Pulegona e metabólitos da pulegona, insuficiência hepática, insuficiência renal	Evitar
Erva-tintureira *Phytolacca americana*	Tônico	Gastrite hemorrágica	Evitar
Geleia real *Apis melífera* (mel de abelha)	Tônico	Broncospasmo, anafilaxia	Evitar em pacientes com alergia crônica ou doenças respiratórias; asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, atopia
Sassafrás *Sassafras albidum* Casca da raiz	Afinador do sangue	Óleo de safrol, hepatocarcinogênico em animais	Evitar

[1] Ocorreram casos de hepatotoxicidade; esses casos são raros dado o uso difundido da actéia negra.

extrato de *E. purpurea* em linhagens celulares de pacientes saudáveis e de pacientes imunocomprometidos. As pesquisas com polissacarídeos purificados isolados da *E. purpurea* também demonstraram haver ativação da citosinas. É improvável, entretanto, que os polissacarídeos isoladamente reproduzam de forma precisa a atividade do extrato como um todo.

B. Efeitos anti-inflamatórios

Determinados constituintes da equinácea apresentaram propriedades anti-inflamatórias *in vitro*. É possível que haja inibição de cicloxigenase, 5-lipoxigenase e hialuronidase. Em animais, a aplicação de *E. purpurea* antes de algum irritante tópico reduziu o edema em patas e orelhas. A despeito desses

resultados laboratoriais, não foram realizados ensaios clínicos randomizados e controlados com equinácea para cicatrização de feridas em humanos.

C. Efeitos antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antioxidantes

Estudos *in vitro* relataram alguma atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral e antioxidante dos constituintes da equinácea. *In vitro*, um extrato padronizado obtido a partir das partes aéreas da *E. purpurea* demonstrou atividade virucida potente (CIM_{100} < 1 μg/mL) contra influenza e herpes simples e atividade bactericida potente contra *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenza* e *Legionella pneumophila* em células brônquicas humanas. A liberação de citosinas pró-inflamatórias causada por esses vírus e bactérias também foi revertida com a equinácea.

Ensaios clínicos

A equinácea é usada com maior frequência para melhorar a função imune em indivíduos com resfriados e outras infecções do trato respiratório.

Duas revisões recentes avaliaram a eficácia da equinácea com essa indicação primária. Em uma revisão pela *Cochrane Collaboration*, foram analisados 16 ensaios randomizados com 22 comparações. Foram incluídos os ensaios que envolvessem preparações exclusivamente de equinácea para tratamento ou prevenção de resfriados. Foram excluídos os ensaios para avaliação de prevenção envolvendo inoculação de rinovírus comparada a desenvolvimento natural da virose. Em geral, a revisão concluiu que havia alguma evidência de eficácia das partes aéreas (acima do solo) da *E. purpurea* para tratamento precoce de resfriados, mas a eficácia para prevenção e para outras espécies de equinácea não foi claramente demonstrada. Entre as comparações controladas com placebo para tratamento de resfriado, a equinácea mostrou-se superior em 9, apresentou tendência positiva em 1 e foi insignificante em 6 ensaios.

Uma metanálise envolvendo 14 ensaios randomizados controlados com placebo usando equinácea para tratamento ou prevenção de resfriado foi publicado na *Lancet*. Nesta revisão, a equinácea reduziu em 58% a chance de desenvolvimento de sinais e sintomas claros de resfriado e a duração dos sintomas em 1,25 dias. A revisão, contudo, foi prejudicada em sua consistência pela inclusão de quatro ensaios clínicos de preparações de equinácea com múltiplos componentes, além de três estudos usando inoculação de rinovírus comparada a desenvolvimento natural do resfriado.

A equinácea tem sido usada experimentalmente para melhorar a recuperação hematológica após quimioterapia. Também tem sido usada como tratamento adjunto de infecções fúngicas no trato urinário e vaginais. Tais indicações necessitam de mais pesquisas antes de serem aceitas na prática clínica. A *E. purpurea* é ineficaz para tratamento de herpes genital recorrente.

Efeitos colaterais

Sintomas semelhantes aos da gripe (p. ex., febre, calafrios, cefaleia, vômitos) foram relatados após uso intravenoso de extratos de equinácea. Os efeitos colaterais com as formulações orais comercializadas são mínimos e com maior frequência incluem gosto desagradável, desconforto gastrintestinal ou exantema. Em um grande ensaio clínico, pacientes pediátricos que usaram um produto de equinácea por via oral tiveram probabilidade significativamente maior de desenvolver exantema (~ 5%) do que aqueles que tomaram placebo.

Interações medicamentosas e precauções

Até que o papel da equinácea na imunomodulação seja mais bem definido, esse agente deve ser evitado em pacientes com imunodeficiência (p. ex., Aids, câncer), distúrbios autoimunes (p. ex., esclerose múltipla, artrite reumatoide) e tuberculose. Embora não haja relato de interação medicamentosa com equinácea, algumas formulações apresentam alto teor de álcool e não devem ser usadas junto com medicamento causador de reação como o dissulfiram. Teoricamente, a equinácea também deve ser evitada em indivíduos que estejam tomando medicamentos imunossupressores (p. ex., receptores de transplante de órgão).

Posologia

Recomenda-se seguir as recomendações no rótulo do produto, uma vez que é possível haver variações da dose em função do fabricante. As formulações padronizadas feitas a partir das partes acima do solo da *E. purpurea* em extrato alcoólico ou suco da planta fresca têm algum suporte clínico e podem ser tomadas nas primeiras 24 horas de sintomas de resfriado. Não deve ser usada como preventivo ou por mais de 10 a 14 dias.

ALHO (*ALLIUM SATIVUM*)

Química

A atividade farmacológica do alho envolve uma variedade de compostos organossulfurados. Formulações secas e trituradas contêm muitos dos compostos organossulfurados encontrados no alho cru e provavelmente são padronizadas em relação ao conteúdo de alicina e aliína. A alicina é responsável pelo odor do alho, e a aliína, seu precursor químico. As preparações em pó seco com frequência recebem cobertura entérica para proteção da enzima alinase (a enzima que converte aliína em alicina) contra a degradação pelos ácidos estomacais. O extrato de alho envelhecido também foi estudado em ensaios clínicos, mas em menor extensão do que o pó seco. O extrato de alho envelhecido não contém aliína ou alicina nem odor. Seus principais constituintes são compostos organossulfurados hidrossolúveis, e os produtos podem conter uma padronização do composto *S*-alilcisteína.

Efeitos farmacológicos

A. Efeitos cardiovasculares

In vitro, a alicina e os compostos relacionados inibem a HMG-CoA redutase, envolvida na biossíntese do colesterol (ver Capítulo 35) e apresentam propriedades antioxidantes. Diversos ensaios clínicos investigaram o potencial do alho como redutor de lipídeos. A metanálise mais recente envolveu 29 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo, concluindo haver uma redução pequena, mas significativa, no colesterol total (– 0,19 mmol/L) e nos triglicerídeos (– 0,011 mmol/L), mas nenhum efeito sobre as lipoproteínas

de alta e baixa densidade. Esses resultados fizerem eco aos de outra revisão em pacientes com hipercolesterolemia basal (colesterol total > 200 mg/dL) no qual se encontrou redução significativa de 5,8% no colesterol total com o uso de alho por 2 a 6 meses. Contudo, o efeito do alho se tornou insignificante quando foram implementados controles dietéticos. Os resultados dos estudos realizados pelo *National Center of Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM) avaliando três fontes distintas de alho (fresco, em pó e extrato de alho envelhecido) em adultos com colesterol moderadamente elevado contradisseram as conclusões dessas revisões e não encontraram qualquer efeito sobre o LDL-colesterol de nenhuma das formulações de alho em comparação com placebo. Em conjunto, esses dados indicam ser improvável que o alho tenha eficácia na redução do colesterol de forma clinicamente significativa. Ensaios clínicos relataram efeitos antiplaquetários (possivelmente por meio de inibição da síntese de tromboxano ou por estimulação da síntese de óxido nítrico) após ingestão de alho. A maioria dos estudos em humanos também sugere aumento da atividade fibrinolítica. Esses efeitos em combinação com a atividade antioxidante (p. ex., maior resistência à oxidação de lipoproteína de baixa densidade) e redução no colesterol total podem ser benéficos para pacientes com aterosclerose. Em um ensaio clínico randomizado e controlado realizado com indivíduos portadores de doença arterial coronariana avançada que consumiram pó de alho seco durante 4 anos, demonstraram-se reduções significativas nos marcadores secundários (acúmulo de placas em artérias carótidas e femorais) em comparação com placebo, mas os desfechos primários (morte, AVE, infarto do miocárdio) não foram avaliados.

Os constituintes do alho podem afetar a elasticidade dos vasos sanguíneos e a pressão arterial. Diversos mecanismos foram propostos. Foram realizados poucos ensaios randomizados e controlados em humanos com essa indicação. Dez ensaios foram incluídos em uma revisão sistemática com metanálise na qual não se encontraram efeitos sobre as pressões sistólica e diastólica em pacientes com pressão sistólica normal, mas observou-se redução significativa nas pressões sistólica e diastólica em pacientes com pressão arterial sistólica aumentada.

B. Efeitos endócrinos

O efeito no alho sobre a homeostasia da glicose não parece significativo em indivíduos com diabetes melito. Determinados constituintes organossulfurados do alho, contudo, demonstraram efeitos hipoglicemiantes em modelos animais não diabéticos.

C. Efeitos antimicrobianos

Os efeitos antimicrobianos do alho não foram muito estudados em ensaios clínicos. Há relatos de que a alicina teria atividade *in vitro* contra algumas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, assim como contra alguns fungos (*Candida albicans*), protozoários (*Entamoeba histolytica*) e vírus. O mecanismo primário envolve a inibição de enzimas contendo tiol necessárias a esses microrganismos. Considerando a disponibilidade de medicamentos antimicrobianos seguros e efetivos, a utilidade do alho nessa área parece limitada.

D. Efeitos antineoplásicos

Em estudos feitos com roedores, o alho inibiu pró-carcinogênicos de colo, esôfago, pulmão, mama e estômago, possivelmente por destoxificação de carcinógenos e redução da ativação de carcinógeno. Diversos estudos epidemiológicos de caso-controle demonstraram menor incidência de câncer de estômago, esôfago e colorretais em indivíduos com alto consumo de alho na dieta.

Efeitos adversos

Após a ingestão oral, os efeitos adversos podem ser náuseas (6%), hipotensão (1,3%), alergia (1,1%) e sangramento (raro). Houve relato de odor no hálito e no corpo com incidência entre 20 e 40% nas doses recomendadas usando formulações em pó com cobertura entérica. É possível haver dermatite de contato ao se manipular o alho cru.

Interações medicamentosas e precauções

Em razão dos relatos de efeitos antiplaquetários, os pacientes que utilizam medicamentos anticoagulantes (p. ex., varfarina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno) devem ter cautela ao usarem o alho. Há necessidade de monitoramento da pressão arterial e de sinais e sintomas de sangramento. O alho pode reduzir a biodisponibilidade de saquinavir, um antiviral inibidor da protease, mas não parece interferir na biodisponibilidade do ritonavir.

Posologia

Os produtos de alho seco em pó devem ser padronizados para que contenham 1,3% de aliína (precursor da alicina) ou um potencial gerador de alicina de 0,6%. Recomendam-se preparações com cobertura entérica para se reduzir a degradação das substâncias ativas. Uma dose diária de 600 a 900 mg de alho em pó é a posologia mais comum, o equivalente a um dente de alho cru (2 a 4 g) por dia.

GINKGO (*GINKGO BILOBA*)

Química

O extrato de *Ginkgo biloba* é preparado a partir das folhas da árvore de ginkgo. A formulação mais usada é preparada concentrando-se 50 partes da folha crua para se obter uma parte do extrato. Os constituintes ativos do ginkgo são glicosídeos da flavona e terpenoides (ou seja, ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeos).

Efeitos farmacológicos

A. Efeitos cardiovasculares

Em modelos animais e em alguns estudos com seres humanos, demonstrou-se que o ginkgo aumenta o fluxo sanguíneo, reduz a viscosidade do sangue e promove vasodilatação, aumentando, assim, a perfusão dos tecidos. Em modelos animais, observaram-se aumento do óxido nítrico endógeno (ver Capítulo 19) e antagonismo ao fator de ativação plaquetária.

O *Ginkgo biloba* tem sido estudado em função dos efeitos que produz sobre doença arterial obstrutiva periférica leve e moderada. Entre 11 ensaios randomizados controlados com placebo com 477 participantes usando extrato padronizado de folhas de ginkgo (EGb761) por até 6 meses, observou-se tendência estatisticamente não significativa a aumento na distância de caminhada sem dor (aumento de 64,5 metros) ($p = 0,06$).

No ensaio *Ginkgo Evaluation of Memory* (GEM), avaliou-se os resultados cardiovasculares associados ao uso de ginkgo a longo prazo durante 6 anos em 3.069 pacientes com mais de 75 anos de idade. O uso diário de 240 mg de EGb761 não alterou a incidência de hipertensão arterial nem reduziu a pressão dos indivíduos com hipertensão arterial ou com pré-hipertensão. Não foram observados efeitos significativos sobre a mortalidade ou sobre eventos relacionados com doenças cardiovasculares ou na incidência de acidente vascular encefálico hemorrágico. Houve, contudo, redução significativa em eventos relacionados com doença vascular periférica no grupo tratado com ginkgo em comparação ao grupo controle com placebo.

B. Efeitos metabólicos

Observaram-se propriedades antioxidantes e depuradoras de radicais da fração flavonoide do ginkgo, assim como de alguns constituintes terpenos. *In vitro*, há relatos de que o ginkgo teria propriedades semelhantes às da superóxido-dismutase e depuradoras de radicais superóxido-aniônicos e hidroxilados. A fração flavonoide também apresenta propriedades antiapoptose. Em alguns estudos, conclui-se haver também efeito protetor limitando a formação de radicais livres em modelos animais de lesão isquêmica e reduzindo marcadores de estresse oxidativo em pacientes submetidos a cirurgia de derivação coronariana.

C. Efeitos sobre o sistema nervoso central

Em estudos utilizando animais envelhecidos, a administração crônica de ginkgo por 3 a 4 semanas levou a modificações em receptores e neurotransmissores do sistema nervoso central. Observou-se aumento na densidade de receptores muscarínicos, α_2 e 5-HT_{1a}, e redução de receptores β-adrenérgicos. Também foi relatado aumento na concentração sérica de acetilcolina e norepinefrina (noradrenalina), e na recaptação de serotonina nas sinapses. Outros efeitos incluem redução da síntese de corticosterona e inibição da formação de amiloide β.

O ginkgo tem sido usado no tratamento da insuficiência cerebral e demência, do tipo Alzheimer. Contudo, a denominação *insuficiência cerebral* inclui diversas manifestações, desde dificuldade de concentração e confusão até ansiedade e depressão, além de queixas físicas, como disacusia e cefaleia. Por esse motivo, os estudos sobre insuficiência cerebral tendem a ser mais inclusivos e difíceis de avaliar do que aqueles sobre demência. A *Cochrane Collaboration* publicou uma metanálise atualizada dos ensaios avaliando o uso de ginkgo para tratamento de disfunção cognitiva ou demência. Foram revisados 36 ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo com duração variando entre 3 e 52 semanas. Foram observadas melhorias na cognição e nas atividades cotidianas na semana 12, mas não na semana 24. Contudo, melhorias clínicas globais significativas foram observadas na semana 24, mas não na semana 12. Os autores concluíram que os resultados do ginkgo no tratamento de disfunção cognitiva e demência eram imprevisíveis e que seria improvável que fossem clinicamente relevantes. No ensaio GEM, avaliaram-se os efeitos do ginkgo como profilático para progressão de demência. Não foram identificados benefícios com 6 anos de tratamento com ginkgo. Até o momento, não há qualquer tratamento conhecido que previna a evolução da demência.

D. Outros efeitos

O ginkgo foi estudado sobre seus efeitos em broncoconstrição alérgica e asmática, memória de curto prazo em indivíduos adultos saudáveis sem demência, disfunção erétil, tinito e disacusia, e degeneração da mácula. Em todas essas condições, as evidências obtidas são insuficientes para indicar seu uso clínico.

Efeitos colaterais

Foram relatados efeitos adversos com frequência comparável à do placebo. Entre esses estão náuseas, cefaleia, desconforto gástrico, diarreia, alergia, ansiedade e insônia. Há poucos relatos de casos de sangramento em pacientes utilizando ginkgo. Em alguns desses casos os pacientes também estavam utilizando ácido acetilsalicílico ou varfarina.

Interações medicamentosas e precauções

O ginkgo também possui propriedades antiplaquetárias e não deve ser usado em associação com fármacos antiplaquetários ou anticoagulantes. Foi relatado um caso de efeito sedativo cumulativo quando se combinou ginkgo com trazodona. Há relato de crise convulsiva como efeito tóxico de ginkgo, provavelmente relacionado com contaminação das folhas com sementes. As sementes não cozidas de ginkgo têm efeito convulsivante em razão da presença de ginkgotoxina. As formulações com ginkgo devem ser evitadas em indivíduos com distúrbio convulsivo preexistente.

Posologia

O extrato de folhas secas de *Ginkgo biloba* geralmente é padronizado para que contenha 24% de glicosídeos da flavona e 6% de lactonas terpenoides. A dose diária varia entre 120 e 240 mg do extrato seco fracionados em duas ou três doses.

GINSENG

Química

O gingeng pode ser derivado de qualquer uma das diversas espécies do gênero *Panax*. As preparações brutas ou os extratos de *Panax ginseng*, a variedade chinesa ou coreana, e de *P. quinquefolium*, a variedade americana, são as mais encontradas pelos consumidores dos EUA. Os princípios ativos parecem ser as saponinas do grupo de glicosídeos triterpenos denominados ginsenosídeos ou panaxosídeos, dos quais há aproxidamente 30 tipos diferentes. Recomenda-se que as formulações comercializadas de *P. ginseng* sejam padronizadas para que contenham de 4 a 10% de ginsenosídeos.

Há outras preparações vegetais vendidas sob a denominação ginseng, mas que não são feitas com espécies de *Panax*. Incluem o ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*) e o brasileiro (*Pfaffia paniculata*). Desses, o ginseng siberiano é mais encontrado nos EUA, o qual contém eleuterosídeos, mas não ginsenosídeos. Atualmente, não há padronização recomendada para o conteúdo de eleuterosídeos nos produtos de ginseng.

Farmacologia

Há literatura extensa sobre os possíveis efeitos farmacológicos dos ginsenosídeos. Infelizmente, as pesquisas diferem bastante quanto às espécies de *Panax* utilizadas, de ginsenosídeos estudados, grau de purificação aplicado aos extratos, espécies animais estudadas e medidas usadas para avaliação das respostas.

Na impressionante listagem de efeitos farmacológicos benéficos relatados, estão modulação da função imune (indução da expressão de RNAm para as interleucinas 2 e 1α, interferona-γ e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; ativação de células B e T, de células destruidoras naturais e de macrófagos), efeitos no sistema nervoso central (aumento da capacidade de proliferação de progenitores neurais; aumento da concentração central de acetilcolina, serotonina, norepinefrina e dopamina no córtex cerebral), atividade antioxidante, efeitos anti-inflamatórios (inibição de TNF-α, interleucina-1β e moléculas intracelulares de adesão celular), atividade antiestresse (i.e., estimulação do sistema hipófise-córtex suprarrenal, atividade agonista nos receptores de glicocorticoide), analgesia (inibição da substância P), efeitos vasorreguladores (aumento do óxido nítrico endotelial e inibição da produção de prostaciclina), atividade cardioprotetora (redução do remodelamento cardíaco e hipertrofia cardíaca em modelos animais de isquemia do miocárdio), atividade antiplaquetária, melhoria da homeostasia da glicose (aumento da liberação de insulina, do número de receptores de insulina e da sensibilidade à insulina) e propriedades anticancerígenas (redução da angiogênese tumoral e aumento da apoptose de células tumorais).

Ensaios clínicos

O ginseng ajudaria a melhorar o desempenho físico e mental ou funcionaria como "adaptógeno", um agente capaz de auxiliar o organismo a voltar ao estado normal após ser exposto a estímulos nocivos ou fatigantes. Infelizmente, os ensaios clínicos que avaliaram o ginseng quanto a essas indicações demonstraram pouco ou nenhum benefício. Em alguns ensaios clínicos randomizados avaliando "qualidade de vida", afirmou-se ter havido benefícios significativos em algumas escalas subsidiárias na medição de qualidade de vida, mas raramente na pontuação global composta. Foram observados resultados melhores com *P. quinquefolium* e *P. ginseng* quanto à redução da glicemia pós-prandial em indivíduos com e sem diabetes melito. Este fato foi objeto de uma revisão sistemática recente na qual se avaliaram 15 trabalhos (13 randomizados e 2 não randomizados). Nove desses estudos concluíram ter havido redução significativa da glicemia. Recentes ensaios randomizados e controlados com placebo relataram alguns benefícios imunomoduladores com o uso de *P. quinquefolium* (quatro ensaios) e *P. ginseng* (um ensaio) na prevenção de infecções no trato respiratório superior. O uso de ginseng por 2 a 4 meses em idosos saudáveis talvez reduza a incidência de resfriados comuns, assim como a duração dos sintomas. Contudo, em razão da heterogeneidade desses ensaios, os dados obtidos são insuficientes para que se indique o uso de ginseng para tal finalidade. Dois estudos de caso-controle, um estudo de coorte e um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado com placebo sugerem efeito preventivo contra câncer não específico em qualquer órgão com administração a longo prazo de *P. ginseng*. Em resumo, os dados atuais mais robustos corroborando o uso de *P. ginseng* ou de *P. quinquefolium* dizem respeito a seus efeitos na prevenção de resfriados, redução da glicemia pós-prandial e prevenção inespecífica de câncer.

Efeitos colaterais

Sangramento vaginal e mastalgia são descritos em relatos de casos. Foram observados efeitos no sistema nervoso central (p. ex., insônia, nervosismo) e hipertensão arterial em pacientes que usaram doses elevadas (mais de 3g/dia) de *P. ginseng*. As metilxantinas encontradas na planta do ginseng talvez contribuam para tais efeitos. É improvável que os efeitos vasorreguladores do ginseng tenham significância clínica.

Interações farmacológicas e precauções

Irritabilidade, insônia e comportamento maníaco foram relatados em pacientes psiquiátricos usando ginseng em combinação com outros medicamentos (fenelzina, lítio, neurolépticos). O ginseng deve ser usado com cautela em pacientes que tomam qualquer medicamento psiquiátrico, estrógenos ou hipoglicemiante. O ginseng tem ação antiplaquetária e não deve ser usado em combinação com varfarina. Observou-se estimulação de citosina com *P. ginseng* e com *P. Quinquefolium in vitro* e em modelos animais. Em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, o *P. ginseng* aumentou significativamente a atividade de células destruidoras naturais em comparação com placebo com 8 e 12 semanas de uso. Os indivíduos imunocomprometidos, aqueles que usam estimulantes imunológicos e aqueles com distúrbios autoimunes devem ter cautela ao usarem produtos com ginseng.

Posologia

Considera-se padrão um ou dois gramas da raiz bruta de *P. ginseng* ou equivalente. Dois gramas de extrato padronizado de *P. ginseng* equivalem a 1 g da raiz bruta. A ginsana na forma de extrato padronizado foi usada em alguns ensaios clínicos e encontra-se disponível nos EUA.

CARDO MARIANO (*SILYBUM MARIANUM*)

Química

O fruto e as sementes do cardo mariano contêm uma mistura lipofílica de flavonolignanos conhecida como silimarina. A silimarina consiste em 2 a 3% da erva seca e é composta por três isômeros primários: silibina (também conhecida como silibinina), silicristina e silidianina. A silibina é a mais prevalente e potente dos três isômeros, compondo 50% do complexo de silimarina. Os produtos devem ser padronizados para que contenham de 70 a 80% de silimarina.

Efeitos farmacológicos

A. Doenças hepáticas

Em modelos animais, o cardo mariano aparentemente reduz a lesão hepática associada a diversas toxinas, inclusive dos cogumelos *Amanita*, galactosamina, tetracloreto de carbono, paracetamol, radiação, isquemia por frio e etanol. Estudos *in vitro* e alguns *in vivo* demonstram que a silimarina reduz a peroxidação de lipídeos, promove a depuração de radicais livres e aumenta os níveis de glutationa e superóxido-dismutase. Isso pode contribuir para a estabilização da membrana e reduzir a entrada de toxinas.

O cardo mariano parece ter propriedades anti-inflamatórias. *In vitro*, a silibina inibe bastante e de forma não competitiva a atividade da lipoxigenase e reduz a formação de leucotrienos. Observou-se inibição da migração de leucócitos em estudos *in vivo*, o que pode ser um fator importante quando há inflamação

aguda. A silimarina também inibe a ativação alfamediada do fator kappa B nuclear (NF-κB) pelo fator de necrose tumoral α, responsável por reações inflamatórias. Um dos mecanismos mais incomuns alegado para o cardo mariano envolve o aumento da atividade da RNA-polimerase I em hepatócitos não malignos, mas não no hepatoma ou em outras linhagens de células malignas. Com o aumento da atividade dessa enzima, há melhoria da síntese proteica e é possível o aumento da regeneração celular em indivíduos saudáveis, mas não nas células malignas. Em um modelo animal de cirrose, o cardo mariano reduziu o acúmulo de colágeno; em um modelo *in vitro*, reduziu-se a expressão da citosina fibrogênica transformadora do fator de crescimento β. Se confirmado, é possível que o cardo mariano tenha um papel no tratamento da fibrose hepática.

Em modelos animais, a silimarina tem efeito estimulador dependente da dose sobre o fluxo de bile que pode ser benéfico em casos de colestase. Contudo, até o momento, as evidências são insuficientes para corroborarem o uso de cardo mariano com tal finalidade.

B. Efeitos quimioterápicos

Foram realizados estudos preliminares *in vitro* e em animais sobre os efeitos da silimarina e da silibinina em várias linhagens de células cancerígenas. Em modelos murinos de câncer de pele, concluiu-se que a silibinina e a silimarina reduziriam a iniciação e a promoção de tumores. Também foi relatada indução de apoptose usando silimarina em diversas linhagens malignas em humanos (p. ex., melanoma, câncer de próstata, células leucêmicas, papiloma de células transicionais da bexiga e células de hepatoma). Também foi observada inibição de crescimento e proliferação celulares por meio de indução da interrupção do ciclo celular em G_1 em linhagens de células cancerígenas de mama e de próstata cultivadas. O uso de cardo mariano no tratamento clínico do câncer ainda não foi adequadamente estudado, mas há ensaios preliminares em curso.

C. Lactação

Historicamente, o cardo mariano tem sido usado por fitoterapeutas e parteiras para induzir lactação em gestantes ou no pós-parto. Em ratas, o cardo mariano mostrou-se capaz de aumentar a produção de prolactina. Como tal, é possível que tenha efeito sobre a produção de leite em seres humanos. Contudo, faltam ensaios clínicos sobre tal indicação, assim como dados sobre segurança para uso em lactantes e lactentes. Até que haja mais dados disponíveis, o cardo mariano não deve ser usado com essa finalidade.

Ensaios clínicos

O cardo mariano tem sido usado no tratamento de hepatite viral aguda e crônica, doença hepática causada por alcoolismo e lesão hepática induzida por toxina em seres humanos. Em uma revisão sistemática com 13 ensaios randomizados envolvendo 915 pacientes com doença hepática causada por álcool ou por hepatites B ou C, não foram encontradas reduções significativas da mortalidade por qualquer causa, da histopatologia hepática ou das complicações de doença hepática depois de 6 meses de uso. Alegou-se redução significativa da mortalidade relacionada com fígado em dados de todos os ensaios pesquisados, mas não quando a análise foi limitada aos ensaios com desenho e controle adequados. Concluiu-se que os efeitos do cardo mariano na melhoria da função hepática ou da mortalidade por doença hepática no momento estão mal consubstanciados. Até que outros ensaios clínicos mais bem desenhados (possivelmente explorando maiores doses) sejam realizados, a possibilidade de efeito clínico não se confirma.

Embora o cardo mariano não tenha sido corroborado como antídoto após exposição aguda a toxinas hepáticas em humanos, a silibina de uso parenteral é comercializada e usada na Europa como antídoto para a intoxicação pelo cogumelo *Amanita phalloides*. Este uso é baseado em resultados favoráveis obtidos em estudos de caso-controle.

Efeitos colaterais

Há relatos raros de efeitos colaterais produzidos pelo cardo mariano quando utilizado nas doses recomendadas. Em ensaios clínicos, a incidência de efeitos adversos (p. ex., transtornos gastrintestinais, dermatológicos, cefaleia) foi comparável a do placebo. Em doses maiores (maior que 1.500 mg) é possível haver efeito laxante causado pela estimulação de secreção e fluxo biliares.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, PRECAUÇÕES E DOSAGEM

Não há relatos de interações farmacológicas ou de precauções com o uso de cardo mariano. A posologia recomendada é 280 a 420 mg/dia, calculados com base na silibina, e fracionados em 3 doses.

ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*)

Química

A erva-de-são-joão, também conhecida como hipérico, contém diversos constituintes que podem contribuir para a alegada atividade farmacológica no tratamento da depressão. Supunha-se que a hipericina, o marcador de padronização dos produtos comercializados, fosse o principal componente antidepressivo. Recentemente, deu-se atenção à hiperforina, mas é provável que o efeito seja uma combinação de diversos compostos. As formulações comercializadas são preparadas, em geral, embebendo-se as flores secas trituradas em metanol, para criar um extrato hidroalcoólico que é então secado.

Efeitos farmacológicos

A. Ação antidepressiva

Inicialmente, relatou-se que a fração de hipericina teria propriedades inibidoras das MAO-A e B. Estudos posteriores concluíram que a concentração necessária para tal inibição seria maior do que a obtida com as doses recomendadas. Em estudos *in vitro* usando o extrato hidroalcoólico comercialmente formulado, demonstrou-se inibição da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina no terminal nervoso. Conquanto o constituinte hipericina não tenha demonstrado inibição da recaptação para qualquer um desses sistemas, o componente hiperforina comprovou esse efeito. Também foi relatado que a administração crônica do extrato comercializado produziu infrarregulação

significativa da expressão de β-adrenorreceptores corticais e sobrerregulação da expressão de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_2$) em estudos utilizando roedores.

Outros efeitos observados *in vitro* incluem ligação ao receptor sigma, utilizando-se a fração de hipericina, e ao receptor GABA, usando-se o extrato comercial. A produção de interleucina-6 também é reduzida na presença do extrato.

1. Ensaios clínicos para depressão — A revisão sistemática com metanálise mais recente envolveu 29 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados (18 comparando a erva-de-são-joão a placebo, 5 a antidepressivos tricíclicos e 12 a inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRSs]). Foram incluídos apenas os trabalhos que respeitaram os critérios de classificação para depressão maior. A erva-de-são-joão foi considerada mais eficaz do que o placebo e equivalente aos tratamentos de referência com fármacos prescritos, inclusive ISRSs para depressão leve a moderada, mas com menos efeitos colaterais. Na maioria dos ensaios, foram utilizados 900 mg/dia de erva-de-são-joão durante 4 a 12 semanas. A intensidade da depressão foi de leve a moderada em 19 ensaios, moderada a grave em 9 e não determinada em 1. Esses dados confirmam um papel para a erva-de-são-joão na melhoria dos sintomas em casos de depressão maior.

A erva-de-são-joão tem sido estudada para diversas outras indicações relacionadas com humor, inclusive disforia pré-menstrual, queixas no climatério, transtornos somatoformes e ansiedade. Foram realizados poucos estudos para que se chegasse a alguma conclusão definitiva acerca da eficácia.

B. Efeitos antivirais e anticarcinogênicos

O constituinte hipericina da erva-de-são-joão é fotolábil e pode ser ativado por exposição a determinados comprimentos de onda no espectro visível ou da luz ultravioleta A. As formulações parenterais da hipericina (fotoativadas imediatamente antes da administração) têm sido objeto de investigação para tratamento de infecção por HIV (por via intravenosa) e dos carcinomas basal e espinocelular (administradas em injeção intralesional). *In vitro*, a hipericina fotoativada inibe diversos vírus envelopados e não envelopados, assim como o crescimento de células em alguns tecidos neoplásicos. A inibição da proteína cinase C e da geração de radicais livres foram propostos como mecanismos possíveis. O último mecanismo pode inibir o crescimento celular ou causar apoptose. Esses estudos foram realizados usando-se o constituinte hipericina isolado da erva-de-são-joão; o extrato hidroalcoólico da erva-de-são-joão de costume utilizado não foi estudado quanto a essas indicações e não deve ser recomendado para pacientes com doença viral ou câncer.

Efeitos colaterais

Há fotossensibilização relacionada com os constituintes hipericina e pseudohipericina da erva-de-são-joão. Os consumidores devem ser orientados a usar filtro solar e proteção dos olhos enquanto estiverem usando o produto e expostos ao sol. Hipomania, mania e estimulação autonômica foram relatadas em pacientes utilizando a erva-de-são-joão.

Interações medicamentosas e precauções

A inibição da recaptação de diversas aminas transmissoras foi destacada como possível mecanismo de ação da erva-de-são-joão. Fármacos com mecanismos semelhantes (ou seja, antidepressivos, estimulantes) devem ser usados com cautela ou evitados em pacientes tratados com erva-de-são-joão em razão do risco de síndrome serotoninérgica (ver Capítulos 16 e 30). A erva pode induzir as enzimas hepáticas do sistema CYP (3A4, 2C9, 1A2) e a glicoproteína P transportadora de fármacos. Essa ação levou a relatos de casos de concentrações subterapêuticas de diversos fármacos, inclusive digoxina, anticoncepcionais (com subsequente gravidez), ciclosporina, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e da protease do HIV, varfarina, irinotecana, teofilina e anticonvulsivantes.

Posologia

A formulação comercial mais encontrada da erva-de-são-joão é o extrato seco em solução hidroalcoólica. Os produtos devem ser padronizados com 2 a 5% de hiperforina, embora a maioria seja produzida com o padrão antigo, contendo 0,3% de hipericina. A posologia recomendada para depressão leve a moderada é 900 mg do extrato seco por dia fracionados em três doses. O início do efeito pode demorar 2 a 4 semanas. Os benefícios a longo prazo, além de 12 semanas, não foram suficientemente estudados.

PALMITO SERRA (*SERENOA REPENS* OU *SABAL SERRULATA* [*SAW PALMETTO*])

Química

Os constituintes ativos dos frutos do palmito serra não estão definidos. Fitoesteróis (p. ex., β-sitosterol), alcoóis alifáticos, compostos polifenólicos e flavonoides estão presentes. As formulações comercializadas são extratos secos lipofílicos padronizados que contenham 85 a 95% de ácidos graxos e esteróis.

Efeitos farmacológicos

O palmito serra é comercializado para tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP). O palmito serra inibe *in vitro* a conversão enzimática de testosterona a di-hidrotestosterona (DHT) pela 5α-redutase. Especificamente, o palmito serra apresenta inibição não competitiva das isoformas I e II desta enzima, reduzindo, assim, a produção de DHT. *In vitro*, o palmito serra também inibe a ligação da DHT aos receptores androgênicos. Outros efeitos foram observados *in vitro*, incluindo inibição de fatores de crescimento prostáticos, bloqueio de receptores α_1-adrenérgicos, e inibição de mediadores inflamatórios produzidos pela via da lipoxigenase 5.

A farmacologia clínica do palmito serra em seres humanos não está bem definida. Em voluntários saudáveis, uma semana de tratamento não foi capaz de influenciar a atividade da 5α-redutase, a concentração de DHT ou de testosterona. Após 6 meses de tratamento, pacientes com HBP não apresentaram alteração na dosagem do antígenos prostático específico (PSA), um marcador caracteristicamente reduzido com a inibição da 5α-redutase. Não obstante, outros pesquisadores relataram redução de fator de crescimento epidérmico e dos níveis de DHT, e atividade antagônica no receptor nuclear de estrogênio na próstata, após 3 meses de tratamento com palmito serra em pacientes com HBP.

Ensaios clínicos

A revisão mais recente envolveu 30 ensaios clínicos randomizados em homens com sintomas compatíveis com HBP. Em

14 ensaios utilizou-se monoterapia com palmito serra comparada com placebo, e não foram observadas melhorias significativas na maior parte dos sintomas urológicos (p. ex., escore internacional de sintomas prostáticos, fluxo máximo, tamanho da próstata). Embora a nictúria tenha melhorado significativamente com palmito serra em comparação com placebo, quando a revisão foi limitada aos estudos de maior qualidade metodológica e com amostras de maior tamanho, a significância se perdeu. Por outro lado, o palmito serra, 320 mg/dia, apresentou eficácia comparável à da finasterida, 5 mg/dia (o medicamento prescrito como inibidor da 5α-redutase), e à da tansulosina (o medicamento prescrito como α-bloqueador) em dois ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos, um para cada medicamento, com duração de 6 meses e 1 ano, respectivamente. Nesses dois ensaios não houve controle com placebo.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos são relatados com incidência de 1 a 3%. Os mais comuns incluem dor abdominal, náusea, diarreia, fadiga, cefaleia, redução da libido e rinite. O palmito serra foi associado com poucos relatos de caso de pancreatite, lesão hepática e aumento do risco de sangramento, mas em razão de fatores de confusão, a relação causal permanece indefinida. Em comparação com a tansulosina e a finasterida, o palmito serra parece ter menor chance de afetar a função sexual (p. ex., ejaculação).

Interações medicamentosas, precauções e posologia

Não há relatos de interação medicamentosa com palmito serra. Considerando que o palmito serra não produz efeito sobre o PSA, não há interferência na triagem de câncer de próstata usando-se esse exame. A posologia recomendada para o extrato seco padronizado (contendo 85 a 95% de ácidos graxos e esteróis) é 160 mg por via oral 2 vezes ao dia. Os pacientes devem ser orientados sobre a necessidade de 4 a 6 semanas para o início dos efeitos clínicos.

■ SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS PURIFICADOS

COENZIMA Q10

A coenzima Q10, também conhecida como CoQ, CoQ10 e ubiquinona, é encontrada nas mitocôndrias de diversos órgãos, inclusive coração, rins, fígado e músculos esqueléticos. Após a ingestão, a forma reduzida da coenzima Q10, o ubiquinol, predomina na circulação sistêmica. A coenzima Q10 é um antioxidante potente e talvez tenha relevância na manutenção da função muscular saudável, embora não se tenha esclarecido a significância clínica desse efeito. Há relatos de redução na concentração sérica em pacientes com doença de Parkinson.

Utilidades clínicas

A. Hipertensão arterial

Nos ensaios clínicos iniciais, foram observadas reduções pequenas, mas significativas, nas pressões arteriais sistólica e diastólica após 8 a 10 semanas com suplementação de coenzima Q10. O mecanismo exato é desconhecido, mas, caso confirmado, talvez esteja relacionado com as propriedades antioxidantes e vasodilatadoras da coenzima Q10. Em três ensaios bem desenhados, randomizados, controlados com placebo, concluiu-se que a coenzima Q10 reduz de forma significativa as pressões arteriais sistólica e diastólica em 11 mmHg e 7 mmHg, respectivamente, comparando-se com o grupo que utilizou placebo, no qual não houve redução. Não foi determinado se a coenzima Q10 pode ser usada para reduzir a pressão arterial. Como em todos os três ensaios clínicos foram demonstrados benefícios, é possível que haja viés de publicação. Além disso, é possível que tenha havido exagero no efeito do tratamento, uma vez que houve questionamentos quanto a randomização, cegamento e encobrimento da alocação nesses trabalhos.

B. Insuficiência cardíaca

Níveis endógenos baixos de coenzima Q10 foram associados a piores resultados na evolução de insuficiência cardíaca, mas esta associação é provável porque baixos níveis são marcadores para insuficiência cardíaca mais avançada, mais do que preditores da doença. Independentemente desses achados, diz-se com frequência que a coenzima Q10 é capaz de melhorar a função da musculatura cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com a mais recente metanálise, a coenzima Q10 mostrou-se capaz de melhorar a fração de ejeção em 3,7% com efeito mais significativo em pacientes não tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. Não está claro se a melhoria na fração de ejeção é aplicável a todos os pacientes com insuficiência cardíaca, havendo necessidade de mais pesquisas para se avaliar o papel da coenzima Q10 na insuficiência cardíaca e seu impacto sobre a gravidade da doença.

C. Cardiopatia isquêmica

Os efeitos da coenzima Q10 sobre doença arterial coronariana e angina crônica estável são discretos, mas parecem promissores. A base teórica a sustentar esse benefício poderia ser a proteção metabólica do miocárdio isquêmico. Ensaios duplo-cegos, controlados com placebo, demonstraram que a suplementação de coenzima Q10 melhora diversos parâmetros clínicos em pacientes com história de infarto agudo do miocárdio (IAM). Foram observadas melhorias nas lipoproteínas, no colesterol de lipoproteínas de alta densidade, na tolerância aos exercícios e no período até o surgimento de alterações isquêmicas no eletrocardiograma com teste de esforço. Além disso, foram relatadas reduções muito pequenas nas taxas de morte por causa cardíaca e de reinfarto (redução no risco absoluto de 1,5%).

D. Prevenção de miopatia induzida por estatinas

As estatinas reduzem o colesterol que inibe a enzima HMG-CoA redutase (ver Capítulo 35). Esta enzima também é necessária para a síntese da coenzima Q10. Demonstrou-se redução da coenzima Q10 endógena com o início do tratamento com estatinas, fato que pode bloquear etapas na geração de energia das células musculares, levando possivelmente à miopatia relacionada com estatinas. Não se sabe se a redução nos níveis intramusculares da coenzima Q10 levam à miopatia por estatina ou se a miopatia causa lesão celular capaz de reduzir os níveis intramusculares da coenzima Q10. Em um dos maiores estudos, quando a rosuvastatina foi usada em pacientes com insuficiência cardíaca, não se observou associação entre redução nos níveis de coenzima Q10 induzida por estatina e piora

na evolução da insuficiência cardíaca. Além disso, no estudo não foram encontradas diferenças na incidência de miopatia induzida por estatinas independentemente dos níveis endógenos da coenzima Q10. Há necessidade de mais informações para se determinar que pacientes com miopatia relacionada com estatinas podem ser beneficiados com o uso de coenzima Q10, especialmente no que se relaciona ao tipo específico de estatina, dose e duração do tratamento.

Efeitos colaterais

A coenzima Q10 é bem tolerada e raramente leva a efeitos colaterais com doses de até 3.000 mg/dia. Em ensaios clínicos, foram relatados distúrbios gastrintestinais, como diarreia, náuseas, azia e anorexia, com incidência inferior a 1%. Muito raramente foram observados casos de exantema maculopapular e trombocitopenia. Outros efeitos adversos raros são irritabilidade, tontura e cefaleia.

Interações medicamentosas

A coenzima Q10 tem estrutura semelhante à da vitamina K, e observou-se interação entre coenzima Q10 e varfarina. Os suplementos que contêm coenzima Q10 talvez reduzam os efeitos do tratamento com varfarina. Esta combinação deve ser evitada ou monitorada com muito cuidado.

Posologia

Como suplemento nutricional, considera-se adequada a dose de 30 mg de coenzima Q10 para reposição em caso de níveis endógenos baixos. Para efeitos cardíacos, a posologia recomendada é de 100 a 600 mg/dia administrados em duas a três doses diárias. Tais doses aumentam os níveis endógenos para 2 a 3 mcg/mL (sendo o normal em adultos saudáveis, 0,7 a 1 mcg/mL).

GLICOSAMINA

A glicosamina é encontrada em tecidos humanos como substrato para a produção de cartilagem articular e serve como substância nutritiva para as cartilagens. A glicosamina comercializada é derivada de caranguejos e outros crustáceos. Como suplemento dietético, a glicosamina é usada sobretudo para tratamento de dor associada a osteoartrite de joelho. Está disponível na forma de sulfato e de cloridrato, mas pesquisas recentes demonstraram que, como cloridrato, a glicosamina não é efetiva.

Efeitos farmacológicos e usos clínicos

A glicosamina endógena é usada para a produção de glicosaminoglicanos e outros proteoglicanos na cartilagem articular. Nos pacientes com osteoartrite, a taxa de produção de cartilagem nova excede a velocidade de degradação da cartilagem existente. Acredita-se que a suplementação de glicosamina aumente o suprimento dos glicosaminoglicanos necessários à produção dos blocos, levando à melhor manutenção da cartilagem existente.

Foram conduzidos vários ensaios clínicos para avaliar os efeitos da administração oral e intra-articular de glicosamina. Os estudos iniciais concluíram ter havido melhoria significativa em mobilidade global, arco de movimento e força nos pacientes com osteoartrite. Nos estudos mais recentes, os resultados foram conflitantes, com evoluções positivas e negativas. Um dos maiores e mais bem desenhados ensaios clínicos, que comparou glicosamina, sulfato de condroitina, à combinação, celecoxibe e placebo, não encontrou benefícios do tratamento com condroitina na doença leve a moderada. Infelizmente, os pesquisadores usaram a formulação com cloridrato de condroitina, que se demonstrou inferior à formulação com sulfato. A formulação da glicosamina parece ter papel importante na sua eficácia. Há necessidade de mais pesquisas para definir melhor as populações específicas de pacientes que tendem a ser beneficiadas com o sulfato de glicosamina.

Efeitos colaterais

O sulfato de glicosamina é muito bem tolerado. Em ensaios clínicos, ocasionalmente foram relatadas diarreia leve e náuseas. A alergia cruzada em indivíduos alérgicos a frutos do mar é uma preocupação; contudo, é improvável se a formulação tiver sido apropriadamente preparada e purificada.

Interações medicamentosas e precauções

O sulfato de glicosamina pode aumentar a relação internacional normalizada (INR) em pacientes que tomam varfarina, aumentando o risco de hematomas e sangramentos. O mecanismo não está bem esclarecido e talvez dependa da dose, uma vez que se observou aumento da INR quando a dose de glicosamina foi aumentada. Até que se saiba mais, é prudente evitar essa associação ou monitorar o paciente com cuidado.

Posologia

A posologia mais usada nos ensaios clínicos é 500 mg três vezes ao dia, ou 1.500 mg uma vez ao dia. A glicosamina não produz efeito analgésico direto e melhorias nas funções, se houver, talvez só sejam observadas após 1 ou 2 meses.

MELATONINA

Acredita-se que a melatonina, um derivado da serotonina produzido pela glândula pineal e por alguns outros tecidos (ver também Capítulo 16), seja responsável pela regulação do ciclo sono-vigília. Sua liberação coincide com o escuro; normalmente se inicia ao redor das 21 h e se mantém até as 4 h. A liberação de melatonina é suprimida pelo luz do dia. A melatonina também tem sido estudada para diversas outras funções, inclusive contracepção, proteção contra oxidantes endógenos, prevenção de envelhecimento, tratamento de depressão, infecção por HIV e diversos tipos de câncer. Atualmente, a melatonina é mais usada para prevenção de fadiga de viagem (*jet lag*) e para indução do sono.

Efeitos farmacológicos e utilidades clínicas

A. Fadiga de viagem (*jet lag*)

A fadiga de viagem, um distúrbio do ciclo sono-vigília, ocorre quando há disparidade entre o horário externo e o ciclo circadiano endógeno do viajante (horário interno). O horário interno regula não apenas o ritmo de sono diário, mas também a temperatura corporal e muitos sistemas metabólicos. A sincronização do ciclo circadiano baseia-se na luz como o mais importante "*zeitgeber*" (doador do tempo)*.

* N. de T. Sinais ambientais que ajudam a regular e sincronizar as funções do meio interno.

A fadiga de viagem é especialmente comum entre viajantes frequentes e tripulantes de aeronaves. Os sintomas mais característicos são sonolência diurna, insônia, despertar frequente e desconforto gastrintestinal. Os estudos clínicos com administração de melatonina relatam redução subjetiva na fadiga diurna, melhoria do humor e menor tempo de recuperação (retorno aos padrões normais de sono, energia e alerta). Embora não se tenha demonstrado que a administração de melatonina regule os padrões circadianos da sua liberação, é possível que ajude as pessoas com seu sono, uma vez que tenham chegado ao destino. Quando se viaja atravessando cinco ou mais fusos horários, o uso de melatonina próximo da hora de dormir (entre 22 h e meia-noite) no novo destino reduz os sintomas de fadiga de viagem. Acredita-se que a melatonina seja mais efetiva quanto mais zonas de fuso horário sejam cruzadas. Além disso, a melatonina parece mais efetiva nas viagens para o leste do que para o oeste. Finalmente, quanto maior a exposição à luz do dia na chegada ao destino, melhor será a readaptação do relógio interno.

B. Insônia

A melatonina tem sido estudada no tratamento de diversos transtornos do sono, inclusive insônia e síndrome de atraso nas fases do sono. Há relatos de que a melatonina melhorou início, duração e qualidade do sono quando administrada a voluntários saudáveis, o que sugere um efeito farmacológico hipnótico. A melatonina também se mostrou capaz de aumentar o sono REM. Tais observações foram aplicadas no desenvolvimento do ramelteon, um medicamento hipnótico que atua como agonista nos receptores de melatonina (ver Capítulo 22).

Ensaios clínicos realizados com pacientes portadores de insônia primária demonstraram que a suplementação oral de melatonina pode alterar a estrutura do sono. Foram relatadas melhorias subjetivas em qualidade, início e duração do sono. Especificamente, demonstrou-se que a melatonina, quando tomada no horário em que se deseja dormir, com as luzes do quarto apagadas, foi capaz de aumentar o estado de alerta matinal e a qualidade do sono em comparação com placebo. Tais efeitos foram observados em adultos jovens e idosos (18 a 80 anos de idade). É interessante observar que os níveis endógenos basais de melatonina não foram preditivos da eficácia da melatonina exógena.

C. Função reprodutora feminina

Foram identificados receptores de melatonina na membrana celular granulosa; quantidades significativas de melatonina foram detectadas no líquido folicular ovariano. A melatonina foi associada à supressão do hormônio luteinizante no meio do ciclo menstrual, o que talvez resulte em inibição parcial da ovulação. Doses noturnas de melatonina (75 a 300 mg) administradas com uma progestina no período entre os dias 1 e 21 do ciclo menstrual resultaram em redução nos níveis médios de hormônio luteinizante. Portanto, a melatonina não deve ser usada por gestantes ou por mulheres que estejam tentando engravidar. Além disso, a suplementação de melatonina pode reduzir a liberação de prolactina em mulheres e, portanto, só pode ser usada com cautela em lactantes.

D. Função reprodutora masculina

Em homens saudáveis, a administração crônica de melatonina (6 meses ou mais) reduz a qualidade do esperma, possivelmente em razão de inibição da aromatase nos testículos. Contudo, quando são dosados os níveis endógenos de melatonina em homens saudáveis, concentrações mais altas foram associadas à melhor qualidade do esperma, e a exposição a curto prazo *in vitro* à melatonina aumentou a motilidade dos espermatozoides. Até que se saiba mais, a melatonina não deve ser usada por casais que estejam tentando conceber.

Efeitos colaterais

A melatonina parece ser bem tolerada e com frequência é usada preferencialmente aos fármacos de venda livre "auxiliares do sono". Embora esteja associada a poucos efeitos colaterais, foram relatados episódios de sonolência diurna, assim como fadiga, tontura, cefaleia e irritabilidade. A melatonina pode afetar a pressão arterial, tendo sido observados aumento e redução. Recomenda-se monitoramento próximo, particularmente em pacientes que estejam iniciando o tratamento com melatonina ao mesmo tempo em que utilizam anti-hipertensivos.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas da melatonina não foram estudadas formalmente. Contudo, diversos estudos sugerem que a concentração de melatonina é alterada por vários fármacos, inclusive anti-inflamatórios não esteroides, antidepressivos, agonistas e antagonistas β-adrenérgicos, escopolamina e valproato de sódio. A relevância desse efeito é desconhecida. A melatonina é metabolizada pelas isoenzimas CYP450 1A2 e pode interagir com outros fármacos que inibam ou induzam a isoenzima 1A2, inclusive com a fluvoxamina. A melatonina reduz o tempo de protrombina e teoricamente prejudica os efeitos do tratamento com varfarina. De acordo com uma análise *in vitro*, sugeriu-se a existência de relação dose/resposta entre concentração plasmática de melatonina e atividade de coagulação. Se houver indicação de tratamento combinado, recomenda-se monitoramento cuidadoso, especialmente se houver pretensão de uso de melatonina a curto prazo. O fármaco pode interagir com o nifedipino, possivelmente levando a aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. O mecanismo exato não foi esclarecido.

Posologia

A. Fadiga de viagem

Doses diárias de 0,5 a 5 mg parecem igualmente efetivas para tratamento de fadiga de viagem; entretanto, a dose de 5 mg resulta em início mais rápido e melhor qualidade do sono do que doses menores. Dá-se preferência à preparação de liberação imediata, que deve ser administrada no horário ideal para início do sono (entre 22h e meia-noite) na chegada ao destino da viagem e durante 1 a 3 dias depois. O valor das formulações de liberação estendida não foi definido, mas as evidências sugerem que, com sua ação breve e pico de efeito máximo, as formulações de liberação imediata são mais efetivas. A exposição à luz do dia no novo fuso horário também é importante para se regular o ciclo sono-vigília.

B. Insônia

Foram testadas doses entre 0,3 e 10 mg das formulações de liberação imediata uma vez à noite. Deve-se optar pela dose mínima efetiva, que pode ser repetida em 30 minutos até o máximo entre 10 e 20 mg. As formulações de liberação lenta são efetivas, mas até o momento não parecem vantajosas em comparação com as de liberação imediata. As formulações de liberação lenta também têm maior custo.

REFERÊNCIAS

Abenavoli L et al.: Milk thistle in liver diseases: Past, present, and future. Phytother Res 2010;24:1423.

Agbabiaka TB et al.: Serenoa repens (saw palmetto): A systematic review of adverse events. Drug Saf 2009;32:637.

Alpers DH: Garlic and its potential for prevention of colorectal cancer and other conditions. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:116.

Barnes J et al.: Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., Echinacea purpurea (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. Pharm Pharmacol 2005;57:929.

Bent S: Herbal medicine in the United States: Review of efficacy, safety, and regulation: Grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. J Gen Intern Med 2008;23:854.

Bent S et al.: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006;354:557.

Birks J et al.: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD003120.

Brzezinski A et al.: Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41.

Buck AC: Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol 2004;172:1792.

Butterweck V, Schmidt M: St John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. Wien Med Wochenschr 2007;157:356.

DeKosky ST et al.: *Gingko biloba* for prevention of dementia. A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2253.

De Smet PA: Herbal remedies. N Engl J Med 2002;347:2046.

Geng J et al.: Ginseng for cognition. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD007769. DOI:10.1002/14651858.CD007769.pub2.

Goel V et al.: A proprietary extract from the Echinacea plant (Echinacea purpurea) enhances systemic immune response during a common cold. Phytother Res 2005;19:689.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Syst Rev 2002, issue 2:CD001520.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009, issue 4:CD007435.

Jellin JM et al.: Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, 14th ed. Therapeutic Research Faculty, 2010.

Krebs Seida J et al.: North American (Panax quinquefolius) and Asian ginseng (Panax ginseng) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: a systematic review. Evid Based Complement Alternat Med 2011, article ID 282151. DOI:10.1093/ecam/nep068.

Linde K et al.: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000530.

Linde K et al.: St. John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008, issue 4:CD000448.

Linde K: St John's wort—an overview. Forsch Komplementmed 2009;16:146.

McMurray JV, et al.: Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: A pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). J Am Coll Cardiol 2010;56:1196.

Natural Standard: http://www.naturalstandard.com. (Evidence-based compendium authored by academics, available to institutions.)

Nicolai SP et al.: From the Cochrane library: Ginkgo biloba for intermittent claudication. Vasa 2010;39:153.

Radad K et al.: Ginsenosides and their CNS targets. CNS Neurosci Ther 2010;17. DOE:10.1111/j.1755-5949.2010.00208x.

Rambaldi A et al.: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003620.

Reinhart KM et al.: Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: A meta-analysis. Ann Pharmacother 2008;42:1766.

Reinhart KH et al.: The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. Nutr Res Rev 2009;22:39.

Saller R et al.: An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementarmed 2008;15:9.

Sharma M et al.: Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. Phytomed 2010;17:563.

Shi C et al.: Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. Int J Mol Sci 2010;11:107.

Stevinson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 2000;133:420.

Tacklind J et al.: Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009;(15):CD001423.

Towheed T et al.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005, issue 2:CD002946.

Yun TK: Non-organ specific preventative effect of long-term administration of Korean Red Ginseng extract on incidence of human cancers. J Med Food 2010;13:489.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Não há comprovação de que o alho seja capaz de reduzir de forma significativa o LDL-colesterol. Demonstrou-se que produz um pequeno, mas significativo, efeito redutor do colesterol total, mas apenas quando não há controle dietético estabelecido. Há poucas evidências de que o alho reduz a carga de placas ateromatosas em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Aconselha-se o monitoramento da pressão arterial durante duas semanas depois de se iniciar a suplementação com alho, já que o paciente está em uso de medicamentos para hipertensão. Este paciente pode estar usando coenzima Q10 para DAC ou para hipertensão arterial, ou pode estar sendo tratado com sinvastatina. A literatura médica não confirma haver redução do risco de miopatia relacionada com sinvastatina. Os dados corroborando benefícios do uso de coenzima Q10 em pacientes com DAC são preliminares e limitados a estudos em indivíduos com infarto prévio do miocárdio. Diversos outros suplementos nutricionais revisados neste capítulo (alho, ginkgo e ginseng) têm efeito antiplaquetário que pode ser aditivo ao do ácido acetilsalicílico. Se este paciente também estiver sendo tratado com varfarina, é possível que ocorram interações adicionais com coenzima Q10 (estrutura semelhante à da vitamina K), erva-de-são-joão (indutor do citocromo P450 1A2, 2C9, 3A4) e melatonina (redução *in vitro* do tempo de protrombina), ocasionando redução do efeito da varfarina, ou com glicosamina (aumento da relação internacional normalizada), levando a aumento do efeito da varfarina.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO

65

Prescrição racional e preenchimento da prescrição*

Paul W. Lofholm, Pharm.D., e
Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.

Uma vez que um paciente com um problema clínico tenha sido avaliado e tenha-se chegado a um diagnóstico, o médico com frequência pode optar entre diversas abordagens terapêuticas. Fármacos, cirurgia, tratamento psiquiátrico, radioterapia, fisioterapia, outras consultas ou nenhum tratamento são algumas das opções disponíveis. Dentre elas, o tratamento farmacológico é a opção escolhida com mais frequência. Na maioria dos casos, isso requer uma prescrição por escrito. Uma prescrição por escrito é a receita do profissional para preparar ou dispensar um tratamento específico — em geral medicação — para um paciente específico. Quando um paciente vem para uma consulta, o médico ou outro profissional de saúde autorizado prescreve medicações em 67% das vezes, com uma média de uma prescrição por consulta realizada, já que é possível haver mais de uma prescrição a cada consulta.

Neste capítulo, será apresentado um plano de prescrição e serão discutidos o modelo de prescrição, os principais erros ao prescrever e as obrigações legais que determinam diversas características do processo de prescrição. Finalmente, serão descritos alguns dos fatores sociais e econômicos envolvidos com a prescrição de fármacos e sua utilização.

PRESCRIÇÃO RACIONAL

Assim como ocorre com outros processos nos cuidados à saúde, a prescrição deve ser feita com base em uma série de etapas racionais.

1. **Realizar um diagnóstico específico**: as prescrições feitas meramente com base no desejo de satisfazer as necessidades psicológicas do paciente por algum tipo de tratamento com frequência mostram-se insatisfatórias e podem resultar em efeitos colaterais. Para que se possa seguir à próxima etapa, há necessidade de um diagnóstico mesmo que presuntivo. Por exemplo, em paciente com suspeita de artrite reumatoide, tanto o diagnóstico quanto as razões que o corroboram devem ser esclarecidos e compartilhados com o paciente.
2. **Considerar as implicações fisiopatológicas do diagnóstico**: se o distúrbio estiver bem compreendido, o profissional estará em condições muito melhores de oferecer uma terapêutica efetiva. Por exemplo, o conhecimento crescente acerca dos mediadores da inflamação permite o uso mais efetivo de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e de outros agentes usados na artrite reumatoide. O paciente deve receber informações em quantidade e profundidade apropriadas sobre a fisiopatologia. Muitas farmácias, páginas na internet e agências públicas e privadas voltadas para doenças (p. ex., *American Heart Association*, *American Cancer Society*, *Arthritis Foundation*) fornecem informações que julgam adequadas aos pacientes.
3. **Escolher um objetivo terapêutico específico**: deve-se escolher um objetivo terapêutico para cada processo fisiopatológico dentre os definidos na etapa anterior. Em um paciente com artrite reumatoide, o alívio da dor por meio da redução do processo inflamatório é um dos principais objetivos terapêuticos que identificam os grupos de fármacos a serem considerados. A interrupção da evolução da doença é outro objetivo terapêutico nos casos de artrite reumatoide, o que pode levar à consideração de outros grupos de fármacos e novas prescrições.
4. **Selecionar o fármaco preferencial**: um ou mais grupos serão indicados para cada objetivo terapêutico determinado na etapa anterior. A escolha de um fármaco preferencial entre aqueles do grupo deve ser feita em função da consideração sobre as características específicas do paciente e de sua apresentação clínica. Para determinados fármacos, características como faixa etária, outras doenças e outros fármacos usados são extremamente importantes para a escolha do fármaco apropriado a ser usado para o controle da queixa em questão. No exemplo do paciente com suspeita de artrite reumatoide, seria importante saber se o indivíduo tem história de intolerância ao ácido acetilsalicílico ou de doença ulcerosa péptica, ou se o custo da medicação é um fator a ser considerado, além da natureza da cobertura do seguro de saúde, e se há necessidade de posologia uma vez ao dia. Com base nessas informações, seria possível selecionar um fármaco do grupo dos AINEs. Se o paciente tiver intolerância ao ácido acetilsalicílico e não for portador de úlcera péptica, mas tiver necessidade de tratamento de baixo custo, ibuprofeno ou naproxeno seriam as opções racionais.

* N. de R.T. Apesar de o conteúdo deste capítulo poder ser aplicado à realidade brasileira, não resta dúvida que ele reflete caracteristicamente o panorama norte-americano. Mesmo assim, a título de orientação adicional, este capítulo foi mantido.

5. **Determinar a posologia apropriada**: o regime posológico é determinado principalmente pela farmacocinética do fármaco no paciente. Em caso de portador de doença no órgão encarregado de eliminar o fármaco escolhido, haverá necessidade de ajuste da posologia. Para um fármaco como o ibuprofeno, eliminado principalmente pelos rins, a função renal deve ser avaliada. Se estiver normal, a meia-vida do ibuprofeno (cerca de duas horas) irá requerer administração três ou quatro vezes ao dia. A posologia sugerida neste livro, nos guias terapêuticos e na literatura do fabricante é de 400 a 800 mg quatro vezes ao dia.
6. **Estabelecer um plano para o monitoramento da ação do fármaco e determinar um desfecho para o tratamento**: o profissional deve ser capaz de descrever ao paciente os efeitos esperados com o uso do fármaco e a forma como serão monitorados, incluindo exames laboratoriais (se necessário) e sinais e sintomas que o paciente deve relatar. Para condições que requeiram um curso limitado de tratamento (p. ex., a maioria das infecções), a duração deve ser elucidada ao paciente para que não interrompa o tratamento prematuramente e compreenda por que a prescrição precisa ser renovada. Para o paciente com artrite reumatoide, a necessidade de tratamento prolongado — provavelmente por tempo indefinido — deve ser explicada. O profissional também deve especificar que alterações no quadro do paciente podem determinar modificações no tratamento. Por exemplo, em caso de artrite reumatoide, a evolução com sangramento gastrintestinal determinaria a modificação imediata no tratamento, além de providências para estancar o sangramento. As principais toxicidades que exigem atenção imediata devem ser explicadas com clareza ao paciente.
7. **Planejar um programa educacional para o paciente**: o médico e outros membros da equipe de saúde devem estar preparados para repetir, estender e reforçar as informações transmitidas ao paciente tantas vezes quanto for necessário. Quanto mais tóxico o fármaco prescrito, maior a importância desse programa educacional. Deve-se reconhecer o valor de informar e envolver o paciente em cada uma das etapas discutidas, como mostra a experiência com fármacos teratogênicos (ver Capítulo 59). Muitas farmácias rotineiramente fornecem esse tipo de informação para cada prescrição aviada, mas, ao prescrever, o médico não deve presumir que isso vá ocorrer.

A PRESCRIÇÃO

Embora a prescrição possa ser feita em qualquer pedaço de papel (desde que sejam cumpridas todas as exigências legais), em geral ela é realizada em um formulário específico. A Figura 65-1 mostra um tipo padronizado de prescrição impressa para pacientes ambulatoriais.

No ambiente hospitalar, os fármacos são prescritos em ficha específica no prontuário do paciente, chamada folha de prescrição médica (*physician's order sheet* [*POS*] ou *chart order*). O conteúdo da prescrição é especificado nas normas para a equipe médica pelo Comitê de Terapêutica e Farmácia do hospital. O nome do paciente deve ser digitado ou escrito em letra de forma; a prescrição deve conter nome e potência da medicação, posologia, via e frequência de administração, data e outras informações pertinentes, além da assinatura do médico.

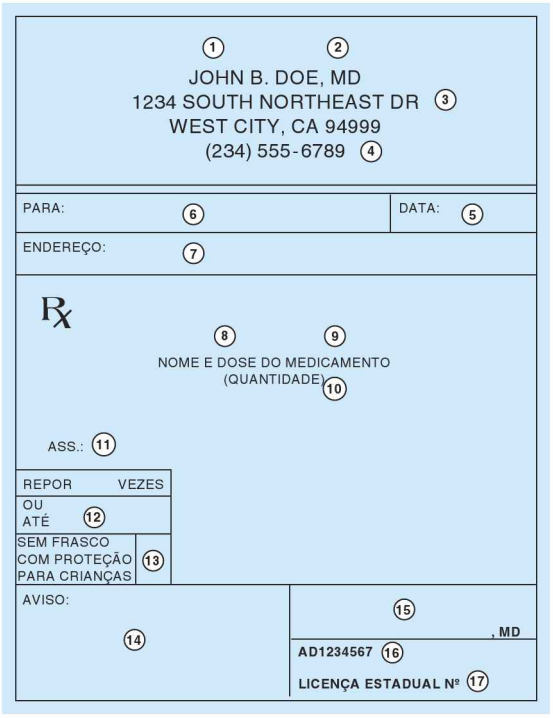


FIGURA 65-1 Impresso-padrão para prescrição ambulatorial. Os números circulados são explicados no texto.

Se a duração do tratamento ou o número de doses não estiver especificado (o que ocorre com frequência), a medicação é mantida até que seja retirada da ficha de prescrição ou até que seja suspensa em função de política institucional.

Uma ficha-padrão de prescrição pode ser como se segue:

15/11/08

10h30min

(1) Ampicilina 500 mg IV 6/6h × 5 dias

(2) Ácido acetilsalicílico 0,6 g via retal 6/6h SOS temp. > 38,5°C

Ass. Janet B. Doe, M.D.

Assim, os elementos da prescrição hospitalar são equivalentes aos principais elementos (5, 8 a 11, 15) da prescrição de pacientes ambulatoriais.

Elementos da prescrição

Os primeiros quatro elementos da prescrição de pacientes ambulatoriais (ver numerais circulados na Figura 65-1) estabelecem a identidade do prescritor: nome, licença (grau profissional), endereço e número de telefone do consultório. Antes de dispensar a prescrição, o farmacêutico deve confirmar as credenciais do prescritor e contatá-lo por telefone se houver alguma dúvida. O elemento [5] é a data em que foi feita a prescrição. Deve estar localizada no alto da prescrição ou no início (margem esquerda) do impresso. Considerando que a prescrição tem valor legal e que, em geral, há alguma relação com a data da consulta com o prescritor, o farmacêutico deve se recusar-se a aviar a prescrição sem antes solicitar confirmação telefônica caso tenha se passado muito tempo desde a data registrada.

Os elementos [6] e [7] identificam o nome e o endereço do paciente. Nome e endereço completos devem estar claramente descritos.

No corpo da prescrição estão os elementos [8] a [11], que especificam a medicação, a potência e quantidade a ser dispensada, a posologia e as instruções para a administração. Ao escrever o nome do fármaco (elemento [8]), pode-se usar o comercial ou o genérico. As razões para usar um ou outro serão discutidas adiante. A potência da medicação [9] deve ser escrita em unidade métrica. Contudo, o prescritor deve estar familiarizado com ambos os sistemas atualmente em uso, o métrico e o apotecário. Para fins práticos, as seguintes conversões aproximadas são úteis:

1 grão (gr) = 0,065 gramas (g), frequentemente arredondado para 60 miligramas (mg)

15 gr = 1 g

1 onça (oz) por volume = 30 mililitros (mL)

1 colher de chá (cc) = 5 mL

1 colher de sopa (cs) = 15 mL

1 quarto de galão = 1.000 mL

1 minimo = 1 gota (gt)

20 gotas = 1 mL

2,2 libras (lb) = 1 quilograma (kg)

A força de uma solução geralmente é expressa pela quantidade de soluto em solvente suficiente para completar 100 mL; por exemplo, solução de cloreto de potássio a 20% significa que há 20 gramas de KCl por decilitro (g/dL) da solução final. Tanto a concentração quanto o volume devem ser descritos explicitamente.

Para estabelecer-se a quantidade de medicação prescrita deve-se considerar a duração antecipada do tratamento, custo, necessidade de contato permanente com o médico, potencial de uso abusivo e potencial de toxicidade ou *overdose*. Também deve ser considerada a quantidade contida nas embalagens disponíveis e se a prescrição está sendo feito pela primeira vez ou se é uma repetição. Se forem necessários 10 dias de tratamento para curar efetivamente uma infecção estreptocócica, a quantidade prescrita deve ser suficiente para suprir todo o curso previsto. As pílulas anticoncepcionais em geral são prescritas por um ano ou até a consulta seguinte. Entretanto, algumas pacientes talvez não tenham condições financeiras de arcar com o custo do suprimento de um ano; assim, pode-se prescrever a quantidade suficiente para três meses, com instruções para repor três vezes ou por um ano (elemento [12]). Alguns planos terceirizados (seguro) limitam a quantidade de remédios que pode ser dispensada — com frequência apenas o suprimento para um mês. Finalmente, ao prescrever pela primeira vez alguma medicação que deverá ser usado para o tratamento de uma doença crônica, a quantidade inicial deve ser pequena, com previsão de reposição de quantidades maiores. O propósito de iniciar o tratamento prescrevendo uma quantidade menor de cada fármaco é reduzir o custo caso o paciente não esteja em condição de bancá-lo. Uma vez que se determine não ter havido intolerância ao fármaco, a compra de maior quantidade com menor frequência talvez seja mais econômica.

As instruções de uso (elemento [11]) devem ser específicas tanto para o fármaco quanto para o paciente. Quanto mais simples, melhor; e quanto menor o número de doses (e de fármacos) por dia, melhor. A não adesão ao tratamento (pacientes que não seguem o esquema prescrito) é uma das principais causas de fracasso terapêutico. Para auxiliar os pacientes a lembrar de tomar os fármacos, os médicos com frequência os instruem a fazerem uso dos fármacos durante ou próximo das refeições ou na hora de dormir. Contudo, é importante questionar sobre os hábitos alimentares do paciente, assim como outros hábitos de vida, considerando que muitos não se alimentam três vezes por dia com intervalos regulares entre as refeições.

As instruções sobre como e quando tomar os fármacos, a duração do tratamento e os objetivos da prescrição devem ser explicados a cada paciente tanto pelo médico quanto pelo farmacêutico. (Nenhum deve pressupor que o outro já o tenha feito.) Além disso, o nome do fármaco, o objetivo de sua prescrição e a duração do tratamento devem estar escritos no rótulo de modo que o fármaco possa ser rapidamente identificado em caso de *overdose*. A instrução "tomar conforme indicado" talvez poupe o tempo necessário à redação da receita, mas com frequência leva a não aderência, confusão e erros na medicação. As instruções de uso devem ser claras e concisas para prevenir a ocorrência de toxicidade e para obter benefício máximo com o tratamento.

Embora as instruções de uso não sejam mais escritas em latim, muitas abreviações apotecárias latinas (e algumas outras incluídas adiante) ainda estão em uso. O conhecimento dessas abreviações é essencial para o farmacêutico e com frequência será útil para o prescritor. Algumas dessas abreviações ainda usadas estão listadas na Tabela 65-1. Observação: é sempre preferível escrever a prescrição sem usar abreviaturas.

Os elementos [12] a [14] incluem as informações sobre reposição, desnecessidade expressa de frascos especiais para evitar o acesso de crianças e instruções adicionais para a rotulagem (p. ex., avisos como "possibilidade de causar sonolência", "não consumir bebidas alcoólicas"). A não ser que instruídos de outra forma, os farmacêuticos colocam o nome do fármaco no rótulo, e alguns fármacos têm o nome impresso nos comprimidos ou nas cápsulas. Os farmacêuticos devem colocar o prazo de validade do fármaco no rótulo. A não ser que especificamente dispensado pelo prescritor ou pelo paciente, o farmacêutico deve alocar o fármaco em frascos especiais para evitar o acesso de crianças. Os farmacêuticos não devem repor fármacos sem autorização do prescritor. Os prescritores podem renovar a autorização para entrega do fármaco por escrito no momento da prescrição original ou diretamente por contato telefônico. Os elementos [15] a [17] incluem a assinatura e outros dados de identificação do médico.

ERROS NA PRESCRIÇÃO

Todas as prescrições devem ser legíveis e sem ambiguidades, datadas (com horário no caso de ficha de prescrição hospitalar) e firmadas claramente para melhor comunicação entre prescritor, farmacêutico ou equipe de enfermagem para descoberta de possíveis erros antes de o fármaco ser dispensado ou administrado.

Diversos tipos de erros de prescrição são particularmente comuns. Dentre eles estão omissão de informações necessárias; letra ilegível, levando a erros na dose ou no horário de administração, e prescrição de fármacos inapropriados para a situação específica.

Omissão de informações

Erros de omissão são comuns nas prescrições hospitalares e podem incluir instruções como "retomar os fármacos pré-

TABELA 65-1 Abreviações usadas em receitas e fichas de prescrição

Abreviação	Explicação	Abreviação	Explicação
$\bar{a}$	antes	PO	via oral
ac	antes das refeições	PR	via retal
agit	agitar	prn	quando necessário
Aq	água	q	a cada
Aq dest	água destilada	qam, om	todas as manhãs
bid	duas vezes ao dia	qd (não usar)	todos os dias (escrever "diariamente")
$\bar{c}$	com	qh, q1h	a cada hora
cap	cápsula	q2h, q3h, etc.	2/2h, 3/3h, etc.
D5W, D_5W	Glicose a 5% em água	qhs	todas as noites na hora de dormir
dil	dissolver, diluir	qid	quatro vezes ao dia
disp, dis	dispensar	qod (não usar)	em dias alternados
elix	elixir	qs	em quantidade suficiente
ext	extrato	rept, repet	pode ser repetido
g	gramas	Rx	tomar
gr	grão	$\bar{s}$	sem
gtt	gotas	SC, SQ	subcutâneo
h	hora	sid (veterinária)	1 vez ao dia
hs	na hora de dormir	Sig, S	rótulo
IA	intra-arterial	sos	se necessário
IM	intramuscular	$\overline{ss}$, ss	metade
IV	intravenoso	stat	imediatamente
IVPB	IV *piggyback*	sup, supp	supositório
kg	quilograma	susp	suspensão
mcg, µg (não usar)	micrograma (sempre escrever "micrograma")	tab	comprimido
mEq, meq	miliequivalente	tbsp, T (não usar)	colher de sopa (escrever sempre "15 mL")
mg	miligrama	tid	3 vezes ao dia
no	número	Tr, tinct	tintura
non rep	não repetir	tsp (não usar)	colher de chá (escrever sempre "5 mL")
OD	olho direito	U (não usar)	unidades (escrever sempre "unidades")
OS, OL	olho esquerdo	vag	vaginal
OU	ambos os olhos	i, ii, iii, iv, etc	um, dois, três, quatro, etc.
OTC	venda livre (*over the counter*)	ʒ (não usar)	dracma (medida de volume de 3,7 mL)
$\bar{p}$	após	$\overline{ʒ}$ (não usar)	onça (medida de volume de 29,6 mL)
pc	após as refeições		

operatórios", o que pressupõe a existência de registro completo e preciso dos "fármacos pré-operatórios"; "manter a hidratação IV atual", na qual não há definição exata do tipo de solução a ser usada, em que volume e por quanto tempo; ou "manter as gotas oftálmicas", o que omite fármaco, concentração e frequência de administração. Na ficha de prescrição, talvez não haja a suspensão de fármaco previamente prescrito quando se inicia um novo fármaco; pode também não haver as instruções de uso de formulação regular ou de liberação prolongada e as instruções sobre a dosagem no caso de formulações de ação prolongada, ou pode haver a indicação do uso "caso necessário" (SOS) sem estabelecer que condições justifiquem a necessidade.

Escrita deficiente

A escrita deficiente é tradicionalmente exemplificada pela prática de escrever com letra ilegível. Entretanto, há outros tipos e com frequência mais perigosos. Um dos mais importantes é a colocação da vírgula em casa decimal ambígua. Assim, ",1" é facilmente lido de forma equivocada como "1", uma dose dez vezes maior. Esse erro é facilmente evitado com a colocação de um zero precedendo a casa decimal. Por outro lado, a colocação de um zero desnecessário após um ponto decimal aumenta o risco de sobredose, porque "1,0 mg" pode ser facilmente lido de modo errado como "10 mg", ao contrário de "1 mg". A barra

("/") era tradicionalmente usada como substituto da casa decimal, mas tal prática foi abandonada porque poderia induzir ao erro pela leitura equivocada da barra como o numeral "1". De forma semelhante, a abreviação "U" para unidades não deve ser usada, pois "10U" podem facilmente ser confundidas com "100"; assim, a palavra "unidades" deve *sempre* ser escrita. As doses em microgramas também devem sempre ser escritas, pois as formas abreviadas (μg ou mcg) são facilmente confundidas com "mg", uma dose 1.000 vezes maior! Não se devem fazer prescrições especificando apenas as unidades a serem aplicadas e não a dose total necessária nos casos em que houver mais de uma possibilidade de concentração por unidade do fármaco. Por exemplo, é inaceitável a prescrição de "uma ampola de furosemida", considerando que há ampolas com 20, 40 ou 100 mg do fármaco. A abreviação "OD" deve ser usada apenas (ou não ser usada) para indicar "o olho direito"; essa abreviação já foi usada indicando "diariamente", o que causou a administração inadequada do fármaco no olho. De forma semelhante, "Q.D." ou "QD" não deve ser usado, pois com frequência é entendido como "QID", resultando em quatro doses diárias ao invés de uma. Acrônimos ou abreviações como AAS (ácido acetilsalicílico), "5-ASA" (ácido 5-aminossalicílico), "6MP" (6-mercaptopurina), entre outros, não devem ser usados; os nomes dos fármacos devem ser escritos por extenso. A escrita obscura pode ser letal quando há fármacos com nomes semelhantes, mas efeitos muito diferentes, como acetazolamida e acetoexamida, ou metotrexato e metolazona. Nessas situações, os erros podem ser evitados anotando-se a indicação para o fármaco no corpo da prescrição, por exemplo, "acetazolamida, para glaucoma".

Prescrições inapropriadas

A prescrição de um fármaco inadequado é resultado de não reconhecimento de contraindicações impostas por outras doenças que o paciente seja portador, não obtenção de informações sobre outros fármacos que o paciente esteja usando (incluindo os de venda livre), ou não reconhecimento de incompatibilidades físico-químicas entre fármacos que possam reagir uns com outros. As contraindicações ao uso de fármacos em função de outras doenças ou de características farmacocinéticas foram listadas nas discussões de cada fármaco existentes neste livro. A bula do fabricante em geral contém informação semelhante. Algumas das interações mais importantes estão listadas no Capítulo 66, assim como nas bulas dos fabricantes.

As incompatibilidades físico-químicas são particularmente preocupantes quando se planeja administração parenteral. Por exemplo, algumas apresentações de insulina não devem ser misturadas. De forma semelhante, a administração simultânea de antiácidos ou de produtos com alto conteúdo de metais pode comprometer a absorção de muitos fármacos no intestino, como as tetraciclinas. As bulas e o *Handbook on Injectable Drugs* (ver "Referências") também são boas fontes para esse tipo de informação.

E-PRESCRIÇÃO

As prescrições eletrônicas estão ganhando ímpeto nos Estados Unidos. O Congresso norte-americano aprovou legislação regulando essa iniciativa. Em essência, a e-prescrição representa uma forma de comunicação entre prescritor, intermediário, farmácia e plano de saúde. O plano de saúde pode fornecer informações sobre a aptidão do paciente para receber o fármaco, além de formulários, benefícios, custos e, algumas vezes, um histórico dos fármacos usados. O prescritor escolhe fármaco, dose, posologia, quantidade e instruções de uso, e a prescrição é transmitida à farmácia onde os dados são preenchidos. O farmacêutico revisa a prescrição e, se estiver tudo certo, dispensa os medicamentos. O sistema eletrônico deve estar de acordo com a lei (*Health Insurance Portability and Accountability Act* [HIPAA]) e deve haver um acordo de associação entre as partes envolvidas.

Os prescritores podem obter informações que os ajudem a decidir, tais como informações sobre as interações fármaco-doença e interações medicamentosas ou sobre os custos dos fármacos antes de prescrever, como parte dos dados fornecidos pelos planos de saúde. Com as prescrições digitadas, não há risco de haver letra ilegível, mas a escolha a partir de listas de fármacos pode gerar novos erros. As renovações de prescrições podem ser processadas eletronicamente, sendo possível identificar uso impróprio ou abusivo. Teoricamente, o tempo para processamento da prescrição deveria ser reduzido, e os pacientes deveriam ter acesso aos fármacos assim que recebidos pela farmácia.

A *Drug Enforcement Administration* iniciou tentativas de criar normas para a e-prescrição de substâncias controladas. Atualmente, apenas profissionais registrados têm permissão para e-prescrever, e há necessidade de várias fontes independentes para a confirmação da identificação: senha individual, leitor de retina ou leitor de impressão digital. O objetivo é impedir que haja comércio ilegal de fármacos. As farmácias atualmente podem solicitar fármacos controlados via computador utilizando um formulário específico, uma vez que estejam certificadas.

ADESÃO

O termo adesão refere-se ao grau de atendimento do paciente às instruções de tratamento. Há quatro tipos de não adesão levando a erros na medicação:

1. O paciente não consegue obter o fármaco. Alguns estudos sugerem que 33% dos pacientes não obtêm o preenchimento de suas prescrições. Alguns deixam o hospital sem os fármacos prescritos, enquanto outros deixam o hospital sem a retomada dos fármacos que utilizavam antes da internação. Outros ainda não podem pagar pelos fármacos prescritos.
2. O paciente não toma o fármaco na forma prescrita. Exemplos incluem doses erradas, erros na frequência de administração, sequenciamento equivocado, erros na via ou na técnica de administração ou uso do fármaco com objetivo equivocado. Esses erros costumam resultar da falta de comunicação entre o paciente, o profissional que realizou a prescrição e o farmacêutico.
3. O paciente suspende o fármaco prematuramente. Isso pode ocorrer, por exemplo, se o paciente presume erroneamente que o fármaco não é mais necessário porque o frasco está vazio ou por estar se sentindo melhor.
4. O paciente (ou outra pessoa) toma fármacos de forma inapropriada. Por exemplo, o paciente pode compartilhar o fármaco com outros por diversos motivos.

Vários fatores estimulam a não adesão. Algumas doenças não produzem sintomas (p. ex., hipertensão arterial); desse

modo, os pacientes com essas doenças podem não ter sintomas para lembrá-los da necessidade de serem medicados. Os pacientes com condições dolorosas como a artrite podem continuamente trocar de fármacos na esperança de encontrarem algum que seja mais eficaz. As características do próprio tratamento podem limitar o grau de complacência; os pacientes que tomam medicamento uma vez por dia têm probabilidade muito maior de aderirem ao tratamento do que aqueles que devem tomar 4 vezes ao dia. Diversos fatores ligados ao paciente influenciam a adesão. Os indivíduos que vivem sozinhos têm menor chance de adesão em comparação com os casados da mesma faixa etária. A embalagem também pode ser um obstáculo — os pacientes idosos com artrite têm dificuldade de abrir o frasco dos fármacos. As dificuldades de transporte, assim como diversas crenças pessoais ou sociais acerca do uso de fármacos, também podem ser barreiras a adesão.

Dentre as estratégias utilizadas para aumentar a adesão ao tratamento estão melhora na comunicação entre pacientes e membros da equipe de profissionais de saúde; avaliação das condições sociais e econômicas de cada indivíduo (que com frequência se refletem em seu modo de vida); criação de uma rotina para a administração dos fármacos (p. ex., durante as refeições, caso o paciente tenha refeições regulares); provisão de sistemas para auxiliar a tomar os medicamentos (i.e., porta-remédios que separem as doses por dia da semana, ou alarmes que lembrem os pacientes dos horários dos fármacos); ou envio pelo correio de avisos de renovação pelo farmacêutico aos pacientes que façam uso crônico de fármacos. O paciente que tiver que suspender o uso em razão de algum problema relacionado ao fármaco deve ser instruído sobre como monitorar e perceber os efeitos do fármaco. A adesão pode ser aumentada pelo comprometimento do paciente a participar de seu próprio tratamento.

FATORES LEGAIS (EUA)

O governo norte-americano reconhece duas classes de fármacos: (1) os de venda livre (OTC, de *over-the-counter*) e (2) aqueles que requerem prescrição de um profissional licenciado (*Rx Only**). Os fármacos OTC são aqueles que podem ser autoadministrados com segurança para tratamentos de quadros autolimitados e para os quais devem ser criados rótulos e instruções apropriados para a compreensão de leigos (ver Capítulo 63). Cinquenta por cento dos fármacos consumidos pelos norte-americanos são classificados como OTC.

Médicos, dentistas, podólogos e veterinários — e, em alguns estados, farmacêuticos especializados, enfermeiros, agentes de saúde** e optometristas — estão autorizados a prescrever fármacos perigosos (aqueles que recebem o rótulo federal "*Rx Only*") com base em seu treinamento para diagnóstico e tratamento (ver Quadro: Quem pode prescrever?). Os farmacêuticos estão autorizados a dispensar as prescrições de acordo com as diretivas do prescritor, desde que o fármaco prescrito seja apropriado e racional para o quadro do paciente. Os enfermeiros estão autorizados a administrar fármacos a pacientes de acordo com as ordens do prescritor (Tabela 65-2).

Em razão da multiplicidade de financiadores privados (seguros de saúde) e das reivindicações do *Medicare* e do *Medicaid*, o conceito de processamento eletrônico de prescrições ("e-prescrição") tornou-se urgente. (Para mais informações sobre

* N. de T. Expressão que significa "venda apenas com receita".

** N. de T. No original, "physician's assistant", que, por definição, é um profissional de saúde autorizado pelo estado a praticar medicina como parte de uma equipe de saúde que contenha médicos. A figura que mais se aproxima dessa definição na realidade brasileira é o agente de saúde, ainda que os conceitos na prática pareçam distintos. A tradução literal seria "auxiliar do médico". A expressão também aparece na Tabela 65-2.

TABELA 65-2 Autorização para prescrever de alguns profissionais de saúde em estados selecionados

Estado	Farmacêuticos	Enfermeiros	Agentes de saúde	Optometristas
Califórnia	Sim, seguindo um protocolo[1]; deve ter treinamento em prática clínica	Sim[2]	Sim, seguindo um protocolo[1]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Dakota do Norte	Sim, seguindo um protocolo e em ambiente institucional	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Flórida	Sim, de acordo com o formulário estatal; não há necessidade de protocolo	Sim[2]	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Michigan	Sim, seguindo um protocolo; deve ser qualificado especificamente por processo educativo, treinamento ou experiência prática	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Mississipi	Sim, seguindo um protocolo e em ambiente institucional	Sim[2], em condições muito específicas	Não	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Nevada	Sim, seguindo um protocolo, dentro de instituição médica licenciada	Sim[2]	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Novo México	Sim, seguindo um protocolo; deve ser "farmacêutico clínico"	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Oregon	Sim, seguindo diretrizes estabelecidas pelo conselho do estado	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Texas	Sim, seguindo um protocolo estabelecido para cada paciente em ambiente institucional	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos
Washington	Sim, seguindo diretrizes estabelecidas pelo conselho do estado	Sim; não há necessidade de supervisão médica	Sim[2]	Sim; restrito a algumas classes de medicamentos

[1] Seguindo um protocolo; ver Quadro: Quem pode prescrever?

[2] Em colaboração com ou sob a supervisão de um médico.

Quem pode prescrever?

O direito de prescrever tradicionalmente tem sido de médicos, odontologistas, podólogos ou veterinários. Atualmente, esse direito inclui — em diversos estados e em graus variados — farmacêuticos, enfermeiros, enfermeiros obstétricos, agentes de saúde e optometristas (ver Tabela 65-2). No futuro, fisioterapeutas talvez sejam licenciados para prescrever medicamentos relevantes a sua prática. O desenvolvimento de grandes organizações de profissionais de saúde fortaleceu muito essa expansão dos direitos de prescrição por oferecer a esses órgãos extremamente poderosos economicamente um meio de reduzir suas despesas.

As principais organizações que controlam o privilégio de prescrever nos Estados Unidos são os conselhos de estado, sob o poder a eles delegado pelos legisladores estaduais. Como indicado na Tabela 65-2, muitos desses conselhos estaduais tentaram de alguma forma reservar a responsabilidade primária da prescrição aos médicos, requisitando que as categorias auxiliares trabalhassem com ou sob a supervisão de médicos de acordo com protocolos específicos. Na Califórnia, esse protocolo deve incluir descrição do treinamento necessário, supervisão do prescritor e exigências documentais sobre a organização com especificações sobre as indicações para encaminhamento, os limites na lista de fármacos que podem ser prescritos (ou seja, um formulário) e o método de avaliação pelo médico supervisor. O protocolo deve ser publicado e é periodicamente atualizado (ver referência: *An Explanation of the Scope of RN Practice*, 1994).

e-prescrição, consulte http://www.cms.hhs.gov/eprescribing/.) Para padronizar a transmissão e a cobrança da prescrição eletrônica, o *Centers for Medicare and Medicaid* (CMS) publicou normas com efeito a partir de 2008 exigindo que todos os provedores de saúde nos Estados Unidos obtivessem um número nacional de identificação (NPI, de *national provider identification*). Esse número, que contém 10 dígitos, é fornecido pelo *National Plan and Provider Enumeration System* (NPPES) em https://NPPES.cms.hhs.gov. O objetivo do NPI é identificar todas as transações havidas no sistema de saúde (e os custos associados) relacionadas com cada praticante por meio de um único número.

Além de um número de identificação único para cada provedor de saúde, alguns estados requerem que as prescrições de substâncias controladas sejam escritas em formulários específicos com normas para evitar falsificações, a fim de impedir a venda ilegal e para tornar mais rígido o sistema de controle.

Em 2008, o conceito de prescrição "segura" foi estendido pelo governo federal a todas as prescrições feitas para pacientes do sistema *Medicaid*. Para que o farmacêutico seja remunerado por seu serviço, todas as prescrições para pacientes desse sistema devem ser feitas em formulário seguro. Em compensação, eliminou-se a necessidade de prescrição em três vias, tendo sido substituída pelo sistema de transmissão eletrônica *online* por meio do qual as prescrições definidas como *Escala* II e *Escala* III são transmitidas a uma companhia que atua como depositária dessas transações. Na Califórnia, o programa é denominado CURES (*Controlled Substances Utilization Review and Evaluation System*). Outras informações sobre o CURES podem ser obtidas em http://ag.ca.gov/bne/trips.php.

Os fármacos com prescrição obrigatória são controlados pela Food and Drug Administration, conforme descrito no Capítulo 5. A declaração federal no rótulo*, assim como a bula contida na embalagem, faz parte das exigências feitas a todos os fármacos vendidos com prescrição. A bula é o folheto oficial contendo indicações, contraindicações, avisos e posologia do fármaco.

O prescritor, ao escrever e assinar a receita, controla quem pode obter os fármacos vendidos com prescrição. O farmacêutico pode comprar esses fármacos, mas somente pode dispensá-los com a ordem de um prescritor legalmente qualificado. Assim, a **prescrição** é, de fato, um conjunto formado por três elementos: o **comando do médico na ficha do paciente**, a **receita por escrito à qual o farmacêutico consulta** ao fazer a dispensação, e o **frasco do paciente contendo o fármaco com um rótulo afixado**.

Enquanto o governo federal controla os fármacos e sua rotulagem e distribuição, os estados controlam quem tem autorização para prescrever por meio do conselho de licenciamento, por exemplo, o *Board of Medical Examiners*. Os prescritores devem passar por exames, pagar taxas e — em alguns estados e para algumas profissões — satisfazer outras exigências, como participação em atividades de educação continuada. Se essas exigências forem satisfeitas, o candidato obterá a licença para prescrever os fármacos vendidos apenas com receita.

O governo federal e os estados impõem restrições específicas a alguns fármacos em função do potencial para uso abusivo (Tabela 65-3). Dentre esses fármacos estão opioides, alucinógenos, estimulantes, depressores e esteroides anabolizantes. Para a prescrição desses fármacos há necessidade de cumprir exigências específicas. O *Controlled Drug Act* requer que prescritores e dispensadores sejam registrados na *Drug*

* N. de T. No original, "*federal legend statement*", declaração que deve obrigatoriamente constar nos rótulos de fármacos cuja venda dependa de prescrição. A declaração obrigatória é "*Federal law prohibits dispensing without prescription*" (lei federal que proíbe a dispensação sem prescrição).

TABELA 65-3 Classificação de substâncias controladas (para exemplos, ver contracapa frontal)

Escala	Potencial para uso abusivo	Outros comentários
I	Alto	Proibido o uso medicinal; não há segurança para ser usado como fármaco
II	Alto	Uso medicinal permitido. O uso abusivo pode levar à dependência física ou psicológica
III	Menor do que I ou II	Uso medicinal permitido. Potencial baixo ou moderado de dependência física e potencial elevado de dependência psicológica
IV	Inferior a III	Uso medicinal permitido. Baixo potencial de dependência
V	Inferior a IV	Uso medicinal permitido. Possibilidade de dependência limitada

Enforcement Agency (DEA), paguem uma taxa, recebam um número de registro e mantenham registros de todos os fármacos controlados prescritos ou dispensados. Cada vez que um fármaco com controle especial é prescrito, um número válido para o DEA deve aparecer no local próprio da prescrição.

A prescrição de substância com alto potencial de uso abusivo (Escala II) não pode ser renovada*. Contudo, podem ser feitas diversas prescrições para o mesmo fármaco com instruções para que não seja dispensado antes de uma determinada data e pelo prazo máximo de 90 dias. As prescrições para fármacos das Escalas III, IV e V podem ser renovadas, mas até o máximo de cinco vezes, e sob nenhuma circunstância é possível haver renovação após seis meses contados a partir da data da prescrição. Os fármacos da Escala II não podem ser prescritos por telefone, e em alguns estados exige-se prescrição em formulário à prova de falsificações para reduzir a chance de comércio ilegal.

Essas leis restritivas da prescrição visam limitar a quantidade de fármacos de uso abusivo disponíveis ao público consumidor.

Infelizmente, a inconveniência causada por essas leis — e o temor injustificado de alguns médicos quanto ao risco de causar tolerância e dependência em seus pacientes — continua a prejudicar o tratamento adequado em casos de doença terminal. Esse fato tem sido observado com mais frequência em crianças e idosos com câncer. *Não há justificativa para não proporcionar tratamento adequado da dor aos pacientes terminais; a dependência não apenas é irrelevante nesses casos como também é incomum em pacientes que estejam sendo tratados para dor* (ver Capítulo 31).

Em alguns estados, reconheceu-se a subutilização de fármacos para o tratamento da dor associada a quadros terminais. Na Califórnia, por exemplo, há uma lei para "condução do paciente com dor intratável" que reduziu as exigências para renovação de prescrição de opioides. Sob a proteção dessa lei, com a cópia de uma receita (p. ex., por *fax*) de um prescritor habilitado, o farmacêutico pode aviar a prescrição de uma substância da Escala II para um paciente que viva em casa de repouso ou sob os cuidados de enfermeiros licenciados, ou no caso de a expectativa de vida do paciente ser menor do que seis meses, e desde que o prescritor confirme a prescrição (por *fax*); a palavra "exceção" com o número de código regular é escrita em um formulário próprio, possibilitando assim fácil acesso para os doentes terminais.

Gerenciamento do tratamento medicamentoso

O Medicare Modernization Act de 2003 estabeleceu que os financiadores do plano Parte D do Medicare** devem oferecer a seus beneficiários um programa de gerenciamento do tratamento medicamentoso (*Medication Therapy Management* — MTM). O programa MTM é voltado para pacientes que sejam portadores de no mínimo duas doenças crônicas e tenham usado diversos fármacos com custo significativo (inicialmente 4.000 dólares/ano, valor reduzido no momento para 3.000 dólares/ano). O farmacêutico coleta as informações relativas aos fármacos usados pelo paciente e analisa a história farmacológica e as informações sobre o uso dos fármacos, com o objetivo de otimizar o tratamento, reduzindo custos, aumentando a segurança farmacológica e melhorando o conhecimento do paciente sobre seus fármacos. Os farmacêuticos atuam em colaboração com os médicos para abordar os desafios do tratamento medicamentoso nesse grupo de pacientes com grande demanda.

Utilização de fármacos com e sem indicação formal

Nos Estados Unidos, a FDA aprova um fármaco para ser usado apenas para as indicações específicas propostas e comprovadas pelo fabricante em sua *New Drug Application**** (ver Capítulo 5). Essas indicações aprovadas são identificadas na bula que acompanha o fármaco. Por diversas razões, essas indicações formais podem não incluir todas as situações nas quais o fármaco pode ser útil. Assim, um médico pode prescrever um agente para algum quadro clínico sem indicação oficial (*off-label*), muitas vezes com base em evidências científicas adequadas ou mesmo convincentes. As leis federais que regem as normas da FDA e a utilização de fármacos não fazem restrições a esse tipo de uso.*****

Mesmo quando o paciente sofre alguma lesão causada pelo fármaco, a prescrição do fármaco para uso em quadro sem indicação formal não é considerada, em si, "má prática". Entretanto, os tribunais podem cogitar que a bula seja uma lista completa das indicações para as quais o fármaco é considerado seguro, a não ser que o médico possa demonstrar por meio do testemunho idôneo de especialistas que, para outras indicações, o fármaco em questão também é seguro.

Vigilância da segurança dos fármacos

As agências reguladoras governamentais são responsáveis pelo monitoramento da segurança dos fármacos. Nos Estados Unidos, o programa Med Watch, mantido pela FDA, coleta dados sobre segurança e efeitos colaterais de fármacos (ADEs, de *adverse drug effects*) por meio de relatos obrigatórios, por parte dos fabricantes, e voluntários, pelos profissionais de saúde. Os profissionais de saúde podem relatar qualquer suspeita de efeito adverso de fármaco (ou dispositivo utilizado em medicina) utilizando um formulário simples obtido em http://www.fda.gov/medwatch/index.html. Espera-se que a FDA utilize esses dados para definir uma taxa de efeitos adversos. Não está claro se a FDA possui recursos suficientes para cumprir essa tarefa, mas a instituição tem poder para determinar novas ações reguladoras se julgar necessário. Há um programa semelhante para vacinas com o objetivo de monitorar sua segurança.

A FDA também aumentou suas exigências para rotulagem de fármacos que impliquem riscos específicos. Os dispensadores são instados a distribuir "Guias de fármacos" aos pacientes

---

* N. de T. Refere-se à possibilidade de haver renovação do estoque de fármaco do paciente, desde que autorizada por quem o prescreveu, sem necessidade de nova prescrição por escrito.

** N. de T. *Medicare Part D* — refere-se à parte dos benefícios do *Medicare* relacionada com a cobertura de fármacos prescritos. O *Medicare* é dividido nas partes A (cobertura hospitalar), B (cobertura de serviços médicos), C (coberturas extras oferecidas por companhias privadas) e D (cobertura de fármacos prescritos).

*** N. de T. Requerimento formal para licença de produção e venda de novo fármaco com indicações específicas que devem ser comprovadas.

**** "Uma vez que um produto tenha sido aprovado para venda, o médico poderá prescrevê-lo para indicações ou em esquemas de tratamento ou para populações de pacientes que não estejam incluídas na classificação aprovada. Tais usos 'não aprovados' ou, mais precisamente, 'não rotulados' podem ser adequados e racionais em determinadas circunstâncias e podem, de fato, refletir abordagens terapêuticas medicamentosas extensivamente descritas na literatura médica." — FDA Drug Bull 1982;12:4.

ao dispensar esse tipo de fármaco. Tais guias são distribuídos pelos fabricantes. Além disso, os farmacêuticos com frequência distribuem material educativo aos pacientes, descrevendo o fármaco, suas indicações, os efeitos adversos, a forma adequada de estocagem, a forma de administração, o que fazer quando se esquece uma dose e a possibilidade de ser necessário manter o tratamento.

FATORES SOCIOECONÔMICOS

Prescrição de genéricos

A prescrição usando nomes genéricos proporciona flexibilidade ao farmacêutico para selecionar o produto de acordo com a receita e economia ao paciente quando há competição no mercado. Por exemplo, o produto com o nome comercial de *Valium* é um sedativo popular produzido pela Hoffmann-LaRoche. O nome genérico (público, não comercial) da substância química adotado pelo *United States Adopted Names* (USAN) e aprovado pela FDA é *diazepam*. Todos os produtos contendo o fármaco diazepam nos Estados Unidos reúnem os padrões farmacêuticos expressos na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, de *United States Pharmacopeia*). Contudo, há vários fabricantes e os preços variam muito. Para os fármacos de uso comum, a diferença de preço entre produtos de marca e produtos genéricos varia entre menos de duas vezes até mais de 100 vezes.

Na maioria dos estados e dos hospitais, os farmacêuticos têm a opção de suprimento com fármacos genéricos equivalentes mesmo quando o nome comercial tenha sido especificamente mencionado na prescrição. Se o prescritor desejar um produto de marca específico, terá que escrever "dispensar conforme descrito" ou qualquer outra frase com significado equivalente. Alguns programas de saúde subsidiados pelo governo e muitas seguradoras de saúde *exigem* que os farmacêuticos dispensem o produto genérico de menor custo disponível no estoque (substituição por genérico). Entretanto, os princípios que regem a escolha de produtos por farmacêuticos não permitem substituir um agente terapêutico por outro (substituição terapêutica); ou seja, a dispensação de triclorometiazida em vez de hidroclorotiazida não seria permitida sem a autorização do prescritor, mesmo esses dois diuréticos sendo considerados equivalentes do ponto de vista farmacodinâmico. Os farmacêuticos em organizações de saúde podem seguir políticas diferentes; ver adiante.

Não se pode pressupor que todos os produtos genéricos sejam tão satisfatórios quanto os produtos de marca, embora sejam raros os exemplos de genéricos insatisfatórios. A biodisponibilidade — a absorção efetiva do produto farmacológico — varia entre os produtores e algumas vezes entre lotes diferentes de um produto do mesmo fabricante. Apesar das evidências, muitos profissionais evitam prescrever genéricos, o que aumenta os gastos em saúde. Para um número muito restrito de fármacos, que em geral têm baixo índice terapêutico, baixa solubilidade ou grande proporção de ingredientes inertes em relação ao fármaco ativo, o produto de um fabricante específico talvez produza resultados mais consistentes. No caso de doenças potencialmente letais, as vantagens da substituição por genéricos podem ser superadas pela urgência clínica e, assim, a prescrição deve ser seguida conforme escrito.

Em um esforço para codificar informações sobre bioequivalência, a FDA publica o *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations**, com suplementos mensais, comumente denominado "*Orange Book*" ("Livro Laranja"). O livro contém listas de produtos de diversas fontes em uma de duas categorias: os produtos com código iniciado pela letra "A" são considerados bioequivalentes a uma formulação usada como padrão de referência e a todas as demais versões do produto que tenham o mesmo código "A". Os produtos não considerados bioequivalentes são codificados como "B". Dos cerca de 8.000 produtos listados, 90% estão codificados como "A". O código é complementado com letras e numerais que indicam a via de administração aprovada e outras variáveis.

A escolha obrigatória do produto em função do custo é uma prática comum nos Estados Unidos porque os financiadores (companhias de seguro, organizações de saúde, etc.) impõem normas para economia de recursos. Fora dessas organizações, o prescritor algumas vezes pode ignorar esses controles com a mensagem "dispensar conforme escrito" em prescrição de produto de marca. Entretanto, nesses casos, o paciente talvez tenha que arcar com a diferença no valor entre o produto dispensado e o de menor custo.

Dentro da maioria das organizações de saúde, os formulários de controle são criados de modo a forçar a escolha de fármacos de menor custo sempre que disponíveis. Nos ambientes de organizações de atenção à saúde, o prescritor com frequência opta por um grupo de fármacos e não por um fármaco específico, e o farmacêutico dispensa um fármaco desse grupo. Por exemplo, se um prescritor dentro de uma dessas organizações decide que um paciente necessita de um diurético tiazídico, o farmacêutico automaticamente dispensa o único diurético tiazídico existente no formulário da organização. Conforme assinalado anteriormente, a escolha de fármacos para os formulários das organizações podem mudar de tempos em tempos, dependendo de negociação de preço e descontos obtidos de diferentes laboratórios.

Outros fatores de custo

As farmácias privadas estabelecem seus preços com base no custo de cada fármaco mais uma taxa por seus serviços profissionais. Todas as vezes que uma prescrição é dispensada, cobra-se uma taxa. O prescritor controla a frequência de renovação das prescrições autorizando-as e especificando a quantidade a ser dispensada. Entretanto, para fármacos usados no tratamento de doenças crônicas, a quantidade coberta pelo seguro de saúde pode ser limitada à quantidade utilizada em um mês. Assim, o prescritor pode ajudar seu paciente a economizar prescrevendo quantidades padronizadas (de modo que os fármacos não tenham que ser embalados novamente) e, nos casos de tratamento crônico, prescrevendo a maior quantidade possível em função de segurança, custo e cobertura do plano de saúde. A prescrição ideal para economizar custos com frequência envolve a comunicação entre prescritor e farmacêutico. Considerando o aumento crescente nos preços de fármacos nos Estados Unidos, os custos com prescrições aumentaram drasticamente nas últimas três décadas; entre 1999 e 2009, o número de prescrições vendidas aumentou 39%, enquanto a população aumentou 9% (ver Quadro: O custo das prescrições).

---

* N. de T. Medicamentos aprovados com avaliações sobre equivalência terapêutica.

O custo das prescrições

O custo das prescrições aumentou exponencialmente nas últimas décadas. O preço médio de cada prescrição nos Estados Unidos em 2004 era de 55 dólares. Em 2006, essa média tinha aumentado para 75 dólares. No *Medicaid Sector* da Califórnia, o custo médio foi de 80 dólares, sendo que, com produtos genéricos, a média foi de 40 dólares por prescrição, ficando acima de 140 dólares com nomes de marca. O aumento foi ocasionado por novas tecnologias, custos com *marketing* e expectativas de acionistas. A indústria farmacêutica normalmente lucra 10 a 15% por ano, enquanto no varejo o lucro é de 3%. O custo para o paciente de muitos fármacos novos, como as estatinas, excede 1.000 dólares por ano. O custo de alguns anticorpos terapêuticos (p. ex., MABs) está acima de 10.000 dólares por ano. Os custos farmacêuticos tendem a ser os mais prejudiciais ao paciente considerando que outros serviços são cobertos pelos seguros de saúde, ao contrário das prescrições, embora essa realidade pareça estar mudando.

Em razão das pressões políticas e do público, o Congresso dos Estados Unidos aprovou em 2003 o *Medicare Modernization Act*, criando o plano *Medicare Part D*. Esse plano para cobertura parcial de algumas prescrições é contratado voluntariamente por pacientes qualificados para participar do *Medicare*. Infelizmente, a complexidade da legislação e os planos dela resultantes, muito confusos, com falhas de cobertura, limitações na quantidade e nas formulações disponíveis, assim como o tratamento economicamente favorável dado à indústria farmacêutica, impediram que o novo plano resolvesse o problema do alto custo dos fármacos.

Os custos elevados com fármacos levaram financiadores e consumidores a buscar alternativas. Como a maioria dos governos, por exemplo, do Canadá, foi mais eficiente no controle dos preços dos fármacos, o mesmo fármaco costuma ter custo menor nos outros países em comparação com os Estados Unidos. Esse fato levou muitos cidadãos norte-americanos a tentar adquirir os fármacos em diversos países, para "uso pessoal", em quantidades suficientes para três meses de consumo — com economia substancial chegando a 50%. Contudo, nem sempre se pode ter certeza se tais fármacos são exatamente o que seus fabricantes apregoam, ou que serão entregues no prazo adequado, ou, ainda, que haja uma relação entre médico-farmacêutico-paciente, com as salvaguardas que esse tipo de relação oferece.

Sem o desenvolvimento de um programa real de acesso universal para a saúde, o custo dos fármacos nos Estados Unidos continuará dependendo do poder de negociação (ou de sua falta) de seguradoras, consórcios de hospitais, *Health Maintenance Organization* (HMO), pequenas farmácias do varejo, entre outros, e será determinado fundamentalmente pela política econômica dos grandes laboratórios farmacêuticos. Na maioria das companhias, tais políticas favorecem a compensação de executivos e a distribuição de dividendos aos acionistas em detrimento dos interesses dos consumidores ou dos trabalhadores. Até o momento, apenas o sistema da *US Veterans Administration*, a maior HMO, e algumas grandes redes de farmácias provaram-se suficientemente fortes para controlar os custos por meio de compras maciças de fármacos e negociações sérias de preços com os fabricantes. Até que uma nova legislação confira a outras organizações o mesmo poder de negociação, ou até que as políticas de preços promovam maior equidade, não se pode esperar qualquer solução para o problema dos custos dos fármacos.

REFERÊNCIAS

American Pharmacists Association and The National Association of Chain Drug Stores: MTM in Pharmacy Practice, Core Elements v. 2, 2008.

An explanation of the scope of RN practice including standardization procedures. Board of Registered Nursing, State of California, August 1994.

Avorn J: Part "D" for "defective"—The Medicare drug benefit chaos. N Engl J Med 2006;354:1339.

Bell, D: A toolset for e-prescribing implementation. Rand Health, US AHRQ, 2011.

California Business and Professions Code, Chapter 9, Division 2, Pharmacy Law. Department of Consumer Affairs, Sacramento, California, 2011.

Conroy S et al.: Educational interventions to reduce prescribing errors. Arch Dis Child 2008;93:313.

Do we pay too much for prescriptions? Consumer Reports 1993;58:668.

Graber MA, Easton-Carr R: Poverty and pain: Ethics and the lack of opioid pain medications in fixed-price, low-cost prescription plans. Ann Pharmacother 2008;42:1913.

Hendrickson R (editor): *Remington's Practice and Science of Pharmacy*. Advanced Concepts Institute, 2005.

Jerome JB, Sagan P: The USAN nomenclature system. JAMA 1975;232:294.

Kesselheim AS et al.: Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514.

Lesar TS, Briceland L, Stein DS: Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997;277:312.

Prescription drug costs. http://www.kaiseredu.org/Issue-Modules/Prescription-Drug-Costs/Background-Brief.aspx

Schnipper JL et al.: Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006;166:565.

Trissel LA: *Handbook on Injectable Drugs*, 13th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 2005. (With supplements.)

Use of approved drugs for unlabeled indications. FDA Drug Bull 1982;12:4.

WHO Drug Action Committee: *Model Guide to Good Prescribing*. WHO, 1994.

CAPÍTULO 66

Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos

John R. Horn, Pharm.D., FCCP

Um dos fatores que podem alterar a resposta aos fármacos é a administração concomitante de outros fármacos. Há vários mecanismos por meio dos quais os fármacos interagem, mas, em sua maioria, tais mecanismos podem ser classificados em farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo, excreção), farmacodinâmicos (efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos) ou interações combinadas. Os princípios gerais da farmacocinética foram discutidos nos Capítulos 3 e 4, e os princípios gerais da farmacodinâmica, no Capítulo 2.

Medicamentos fitoterápicos ("ervas medicinais") podem interagir uns com os outros ou com fármacos convencionais. Infelizmente, os fitoterápicos são muito menos estudados do que os outros fármacos e, assim, há poucas informações sobre suas interações. As interações farmacodinâmicas foram descritas no Capítulo 64. As interações farmacocinéticas já comprovadas (p. ex., erva-de-São-João) estão listadas na Tabela 66-1.

O conhecimento acerca do mecanismo por meio do qual ocorre uma interação medicamentosa geralmente tem interesse clínico, uma vez que pode influenciar a forma e o método para evitar a interação. Algumas interações medicamentosas importantes ocorrem como resultado de dois ou mais mecanismos.

PREVISIBILIDADE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As designações listadas na Tabela 66-1 são usadas aqui para *estimar* a previsibilidade das interações medicamentosas. Tais estimativas pretendem indicar simplesmente a possibilidade de ocorrer a interação e nem sempre significam que há chance de que tal interação produza efeito colateral. Se haverá ou não interação (fármaco desencadeante produzindo uma alteração mensurável no fármaco objeto) e se tal interação irá produzir efeito colateral dependem de fatores específicos do paciente e do fármaco. Dentre os fatores relacionados com o paciente estão depuração intrínseca do fármaco, fatores genéticos, sexo, doenças concomitantes e dieta. Dentre os fatores específicos do fármaco estão dose, via de administração, formulação e sequência de administração. O fator mais importante capaz de mitigar o risco do paciente é o reconhecimento por parte do prescritor da possibilidade de interação seguido por ação apropriada.

Mecanismos farmacocinéticos

A **absorção** gastrintestinal de fármacos pode ser afetada pelo uso concomitante de outros fármacos que (1) possuam grande área de absorção no organismo, (2) sofram ligação ou quelação, (3) alterem o pH gástrico, (4) alterem a motilidade intestinal ou (5) afetem o transporte por proteínas como a glicoproteína P e transportadores de ânions orgânicos. Deve-se distinguir entre efeitos sobre a *taxa* de absorção e efeitos sobre a *extensão* da absorção. A redução apenas na taxa de absorção de um fármaco raramente é relevante do ponto de vista clínico, enquanto a redução na extensão da absorção será clinicamente importante se resultar em concentrações séricas subterapêuticas.

Dentre os mecanismos por meio dos quais as interações medicamentosas alteram a **distribuição** dos fármacos estão (1) competição por ligação às proteínas plasmáticas, (2) deslocamento dos sítios de ligação nos tecidos e (3) alterações nas barreiras teciduais, como inibição da glicoproteína P na barreira hematoencefálica. Embora a competição por ligação às proteínas plasmáticas possa aumentar a concentração livre (e consequentemente o efeito) do fármaco no plasma, esse aumento será transitório em razão da maior distribuição compensatória. A importância clínica do deslocamento da ligação às proteínas foi sobrevalorizada; evidências atuais sugerem que tais interações provavelmente não resultem em efeitos adversos. O deslocamento dos sítios de ligação nos tecidos tenderia a aumentar transitoriamente a concentração sanguínea do fármaco deslocado.

O **metabolismo** dos fármacos pode ser estimulado ou inibido por terapia concomitante, e a importância do efeito varia desde desprezível até dramática. O metabolismo do fármaco ocorre primariamente no fígado e na parede do intestino delgado, mas há outros locais, incluindo plasma, pulmões e rins. A indução (estimulação) das isoenzimas do citocromo P450 no fígado e no intestino delgado pode ser causada por fármacos como barbitúricos, bosentana, carbamazepina, efavirenzo, nevirapina, fenitoína, primidona, rifampicina, rifabutina e erva-de-são-joão. Os indutores enzimáticos também podem aumentar a atividade metabólica de fase II, como a glicuronidação. A indução enzimática não ocorre rapidamente; os efeitos máximos costumam ocorrer após 7 a 10 dias, e há necessidade de período igual ou superior para volta ao normal após ter-se interrompido a indução. A rifampicina, entretanto, pode produzir indução enzimática com poucas doses. A inibição do metabolismo em geral ocorre mais rapidamente do que a indução enzimática, e pode se iniciar assim que se atinge concentração tecidual suficiente do inibidor. Entretanto, se a meia-vida do fármaco afetado (objeto) for maior, é possível que seja necessária uma semana ou mais (três ou

quatro meias-vidas) para que se alcance um novo estado de equilíbrio da concentração sérica. Dentre os fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos pelo citocromo P450 estão amiodarona, androgênios, atazanavir, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, ciclosporina, delavirdina, diltiazem, difenidramina, dissulfiram, enoxacino, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, furanocumarínicos (substâncias presentes no suco de pomelo [toranja, *grapefruit*]), indinavir, isoniazida, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, mexiletina, miconazol, nefazodona, omeprazol, paroxetina, propoxifeno, quinidina, ritonavir, sulfametizol, verapamil, voriconazol, zafirlucaste e zileutona.

A **excreção renal** do fármaco ativo também pode ser afetada por tratamento concomitante com outros fármacos. A excreção renal de determinados fármacos que sejam ácidos fracos ou bases fracas pode ser influenciada por outros fármacos que afetem o pH urinário. Esse fato pode ser explicado por alterações na ionização do fármaco, conforme descrito no Capítulo 1, no item Ionização de Ácidos Fracos e de Bases Fracas; a equação de Henderson-Hasselbalch. Para alguns fármacos, a secreção ativa nos túbulos renais é uma via importante de eliminação. Glicoproteína P, transportadores de ânions orgânicos e transportadores de cátions orgânicos estão envolvidos na secreção ativa de alguns fármacos nos túbulos, e a inibição desses transportadores pode inibir a eliminação renal com aumento na concentração sérica do fármaco.

Mecanismos farmacodinâmicos

Quando são administrados fármacos com efeitos farmacológicos semelhantes, geralmente observa-se uma resposta aditiva ou sinérgica. Os dois fármacos podem ou não atuar no mesmo receptor para produzir esse efeito. Teoricamente, os fármacos que atuam no mesmo receptor ou no mesmo processo costumam ter efeito aditivo, como benzodiazepínicos e barbitúricos. Os fármacos que atuam em receptores ou processos sequenciais diferentes podem atuar sinergicamente, como nitratos e sildenafila ou sulfonamidas mais trimetoprima. Por outro lado, fármacos com efeitos farmacológicos opostos podem reduzir a resposta de um ou de ambos. As interações farmacodinâmicas são relativamente comuns na prática clínica, mas os efeitos colaterais em geral podem ser minimizados se for conhecida a farmacologia dos fármacos envolvidos. Dessa forma, as interações podem ser antecipadas e as contramedidas adequadas podem ser tomadas.

Toxicidade combinada

O uso combinado de dois ou mais fármacos, cada um com efeitos tóxicos sobre o mesmo órgão, aumenta muito a probabilidade de lesão orgânica. Por exemplo, a administração concomitante de dois fármacos nefrotóxicos pode produzir lesão renal, mesmo quando a dose administrada de cada um seja insuficiente para que haja efeito tóxico. Além disso, alguns fármacos aumentam a toxicidade de outros fármacos, mesmo sem ter efeito tóxico intrínseco sobre o órgão.

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Álcool	O alcoolismo crônico resulta em indução enzimática. A intoxicação alcoólica aguda tende a inibir o metabolismo dos fármacos (seja o indivíduo alcoólico ou não). A disfunção hepática grave induzida por álcool pode inibir a capacidade de metabolização de fármacos. Reação tipo dissulfiram na presença de determinados fármacos. Depressão aditiva do sistema nervoso central com outros depressores do sistema nervoso central.	**Acitretina:** [P] Aumento na conversão de acitretina em etretinato (teratogênico). **Anticoagulantes orais:** [NE] Depressão aditiva ou sinérgica do sistema nervoso central. **Defensores do sistema nervoso central:** (AP) Depressão do sistema nervoso central aditiva ou sinergística. **Insulina:** [NE] A ingestão aguda de álcool pode aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina (especialmente nos pacientes em jejum). **Paracetamol:** [NE] Aumento na formação de metabólitos hepatotóxicos do paracetamol (em alcoólicos crônicos). *Fármacos que podem produzir reação tipo dissulfiram:* **Cefalosporinas:** [NP] Reações tipo dissulfiram são observadas com cefamandol, cefoperazona, cefotetana e moxalactam. **Hidrato de cloral:** [NP] Mecanismo não estabelecido. **Dissulfiram:** [AP] Inibição da aldeído-desidrogenase. **Metronidazol:** [NP] Mecanismo não estabelecido. **Sulfonilureias:** [NE] A clorpropamida provavelmente produz uma reação tipo dissulfiram; a ingestão aguda de álcool pode aumentar o efeito hipoglicemiante (especialmente em pacientes em jejum).

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Alopurinol	Inibição de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. O febuxostate (outro fármaco usado na gota) também inibe o metabolismo da azatioprina e da mercaptopurina	**Anticoagulante oral:** [NP] Aumento do efeito hipoprotrombinêmico **Azatioprina:** [P] Redução da desintoxicação da azatioprina resultando em aumento de sua toxicidade **Mercaptopurina:** [P] Redução do metabolismo da mercaptopurina resultando em aumento de sua toxicidade
Antiácidos	Os antiácidos podem adsorver fármacos no trato gastrintestinal, reduzindo, assim, sua absorção. Os antiácidos tendem a acelerar o esvaziamento gástrico, o que acelera a passagem dos fármacos até o sítio de absorção. Alguns antiácidos (p. ex., hidróxido de alumínio) alcalinizam a urina e alteram a excreção de fármacos sensíveis ao pH urinário	**Atazanavir:** [NP] Aumento do efeito hipoprotrombinêmico **Digoxina:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina **Indinavir:** [NP] Redução da absorção do indinavir (requer a presença de ácido para que haja absorção) **Ferro:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do ferro com antiácidos contendo cálcio **Itraconazol:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do itraconazol causada por aumento do pH (itraconazol requer pH ácido para dissolução) **Cetoconazol:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do cetoconazol em razão do aumento no pH (cetoconazol requer pH ácido para dissolução) **Poliestirenossulfonato de sódio:** [NE] Liga-se a cátions antiácidos no intestino, resultando em alcalose metabólica **Quinolonas:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal de ciprofloxacino, norfloxacino e enoxacino (e provavelmente outras quinolonas) **Salicilatos:** [P] Aumento da depuração renal dos salicilatos causado por aumento do pH urinário; ocorre apenas com doses muito altas de salicilatos **Tetraciclinas:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal das tetraciclinas **Tiroxina:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal da tiroxina
Anticoagulantes orais	Possível indução do metabolismo. Suscetível à inibição do metabolismo mediado pela CYP2C9. Alto grau de ligação às proteínas plasmáticas. Anticoagulação alterada por fármacos que afetem a síntese ou o catabolismo de fatores da coagulação	*Fármacos que podem aumentar o efeito anticoagulante:* **Amiodarona:** [P] Inibição do metabolismo do anticoagulante **Anti-inflamatórios não esteroides:** [P] Inibição da função plaquetária, erosão gástrica; alguns agentes aumentam a resposta hipoprotrombinêmica (improvável com diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno) **Cimetidina:** [AP] Redução do metabolismo da varfarina **Clofibrato:** [P] Mecanismo não estabelecido **Clopidogrel:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina e inibição da função plaquetária **Cloranfenicol:** [NE] Redução do metabolismo do dicumarol (provavelmente também da varfarina) **Danazol:** [NE] Redução da síntese dos fatores da coagulação? **Dextrotiroxina:** [P] Aumento do catabolismo dos fatores da coagulação? **Dissulfiram:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Eritromicina:** [NP] Provavelmente inibe o metabolismo do anticoagulante **Esteroides anabolizantes:** [P] Alteração na disposição do fator de coagulação? **Fluconazol:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Fluoxetina:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Genfibrozila:** [NE] Mecanismo não estabelecido **Hormônios tireoidianos:** [P] Aumento do catabolismo dos fatores da coagulação **Lovastatina:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina **Metronidazol:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Miconazol:** [NE] Redução do metabolismo da varfarina

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Anticoagulantes orais (*cont.*)		**Paracetamol:** [NE] Redução na síntese de fatores da coagulação **Propafenona:** [NE] Provavelmente reduz o metabolismo dos anticoagulantes **Quinidinas:** [NP] Efeito hipoprotrombinêmico aditivo **Salicilatos:** [AP] Inibição das plaquetas com ácido acetilsalicílico, mas não com outros salicilatos; [P] doses maiores têm efeito hipoprotrombinêmico **Sinvastatina:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina **Sulfametoxazol-Trimetoprima-:** [P] Inibição do metabolismo da varfarina; deslocamento das ligações às proteínas **Sulfimpirazona:** [NE] Inibição do metabolismo da varfarina **Sulfonamidas:** [NE] Inibição do metabolismo da varfarina **Voriconazol:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina *Ver também* Álcool; Alopurinol *Fármacos que podem reduzir o efeito anticoagulante:* **Aminoglutetimida:** [P] Indução enzimática **Barbitúricos:** [P] Indução enzimática **Bosentana:** [P] Indução enzimática **Carbamazepina:** [P] Indução enzimática **Colestiramina:** [P] Redução na absorção de anticoagulante **Erva-de-são-joão:** [NE] Indução enzimática **Fenitoína:** [NE] Indução enzimática; o efeito anticoagulante pode aumentar transitoriamente no início do tratamento com fenitoína em razão de deslocamento da ligação proteica **Glutetimida:** [P] Indução enzimática **Nafcilina:** [NE] Indução enzimática **Primidona:** [P] Indução enzimática **Rifabutina:** [P] Indução enzimática **Rifampicina:** [P] Indução enzimática *Efeitos dos anticoagulantes sobre outros fármacos*: **Fenitoína:** [P] O dicumarol inibe o metabolismo da fenitoína **Hipoglicemiantes orais:** [P] O dicumarol inibe o metabolismo hepático da tolbutamida e da clorpropamida
Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos	Inibição da captação de aminas no neurônio adrenérgico pós-ganglionar. Efeitos antimuscarínicos podem ser aditivos aos de outros fármacos antimuscarínicos Indução do metabolismo. Suscetíveis à inibição do metabolismo via CYP2D6, CYP3A4 e outras enzimas do complexo CYP450	**Amiodarona:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Bupropiona:** [NE] Redução do metabolismo de antidepressivos **Carbamazepina:** [NE] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos **Clonidina:** [P] Redução do efeito anti-hipertensivo da clonidina **Guanadrel:** [P] Redução da captação do guanadrel nos locais de ação **Guanetidina:** [P] Redução da captação de guanetidina para os locais de ação **Haloperidol:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos (*cont.*)		**Inibidores da monoaminoxidase:** [NP] Alguns casos de excitação, hiperpirexia, mania e convulsões, especialmente com antidepressivos serotonérgicos, tais como clomipramina, mas muitos pacientes foram tratados com a associação sem efeitos danosos **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** [P] A fluoxetina e a paroxetina inibem a CYP2D6 e reduzem o metabolismo dos antidepressivos metabolizados por esta enzima (p. ex., desipramina). Citalopram, sertralina e fluvoxamina são inibidores fracos da CYP2D6, mas a fluvoxamina inibe a CYP1A2 e a CYP3A4 e, portanto, pode inibir o metabolismo dos antidepressivos metabolizados por essas enzimas **Quinidina:** [NE] Redução do metabolismo de antidepressivos **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Simpatomiméticos:** [P] Aumento da resposta pressórica a norepinefrina, epinefrina e fenilefrina **Terbinafina:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos
Antifúngicos azóis	Inibição da CYP3A4 (itraconazol = cetoconazol > posaconazol > voriconazol > fluconazol). Inibição da CYP2C9 (fluconazol, voriconazol). Suscetíveis a indutores enzimáticos (itraconazol, cetoconazol, voriconazol). Absorção gastrintestinal pH-dependente (itraconazol, cetoconazol, posaconazol). Inibição da glicoproteína P (itraconazol, cetoconazol, posaconazol)	**Antagonistas do receptor H_2:** [NE] Redução da absorção de itraconazol, cetoconazol e posaconazol **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol **Bloqueadores dos canais de cálcio:** [P] Redução do metabolismo do bloqueador dos canais de cálcio **Carbamazepina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina. Possível aumento do metabolismo de antifúngicos azóis **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Cisaprida:** [NP] Redução do metabolismo da cisaprida; possibilidade de arritmias ventriculares **Colchicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte de colchicina **Digoxina:** [NE] Aumento da concentração plasmática de digoxina com itraconazol, posaconazol e cetoconazol **Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína com fluconazol e provavelmente com voriconazol **Inibidores da bomba de prótons:** [P] Redução da absorção de itraconazol, cetoconazol e posaconazol **Inibidores da HMG-CoA-redutase:** [AP] Redução do metabolismo de lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina **Pimozida:** [NE] Redução do metabolismo da pimozida **Rifabutina:** [P] Redução do metabolismo da rifabutina. Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol *Ver também* Antiácidos; Anticoagulantes orais
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)	A inibição de prostaglandina pode resultar em redução da excreção renal de sódio, menor resistência a estímulos hipertensivos e redução da excreção renal de lítio. A maioria dos AINEs inibe a função plaquetária; aumento da probabilidade de sangramento por outros fármacos que prejudiquem a hemostasia	**Bloqueadores do receptor da angiotensina II:** [P] Redução da resposta anti-hipertensiva **Diuréticos tiazídicos:** [P] Redução das ações diurética, natriurética e anti-hipertensiva **Furosemida:** [P] Redução das ações diurética, natriurética e anti-hipertensiva da furosemida **Hidralazina:** [NE] Redução da resposta anti-hipertensiva à hidralazina **Inibidores da ECA:** [P] Redução da resposta anti-hipertensiva **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** Aumento do risco de sangramento em razão da inibição plaquetária **Metotrexato:** [NE] Possível aumento da toxicidade do metotrexato (especialmente com as doses usadas para tratamento de câncer) **Triantereno:** [NE] Observou-se redução da função renal, em indivíduos saudáveis ou não, com a associação triantereno-indometacina *Ver também* Anticoagulantes orais, β-Bloqueadores; Lítio

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Barbitúricos	Indução das enzimas microssomais hepáticas responsáveis pelo metabolismo de fármacos. Efeito aditivo depressor do sistema nervoso central ao de outros fármacos depressores	**Ácido valproico:** [P] Redução do metabolismo do fenobarbital **β-Bloqueadores:** [P] Aumento do metabolismo dos β-bloqueadores **Bloqueadores dos canais de cálcio:** [P] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Ciclosporina:** [NE] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo dos corticosteroides **Delavirdina:** [P] Aumento do metabolismo da delavirdina **Depressores do sistema nervoso central:** [AP] Efeito depressor aditivo no sistema nervoso central **Doxiciclina:** [P] Aumento do metabolismo da doxiciclina **Estrogênios:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios **Fenotiazina:** [P] Aumento do metabolismo da fenotiazina **Inibidores das proteases:** [NE] Aumento do metabolismo dos inibidores das proteases **Metadona:** [NE] Aumento do metabolismo da metadona **Quinidina:** [P] Aumento do metabolismo da quinidina **Sirolimo:** [NE] Aumento do metabolismo do sirolimo **Tacrolimo:** [NE] Aumento do metabolismo do tacrolimo **Teofilina:** [NE] Aumento do metabolismo da teofilina; redução do efeito da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos
Bloqueadores de β-adrenoceptores	O bloqueio β (especialmente com fármacos não seletivos como o propranolol) altera a resposta aos simpatomiméticos com atividade β-agonista. Os β-bloqueadores que são submetidos a metabolismo de primeira passagem extensivo podem ser afetados por fármacos capazes de alterar esse processo. Os β-bloqueadores podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático	*Fármacos capazes de aumentar o efeito β-bloqueador:* **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo dos β-bloqueadores que são eliminados principalmente pelo fígado, como propranolol. Pouco (ou nenhum) efeito sobre aqueles eliminados pelos rins, como atenolol, nadolol **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** [P] A fluoxetina e a paroxetina inibem a CYP2D6 e aumentam as concentrações de timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol e labetalol *Fármacos capazes de reduzir o efeito β-bloqueador:* **Anti-inflamatórios não esteroides:** [P] A indometacina reduz o efeito anti-hipertensivo; outros inibidores da prostaglandina provavelmente também tenham interação *Efeitos dos β-bloqueadores sobre outros fármacos:* **Clonidina:** [NE] Reação hipertensiva quando a clonidina é suspensa enquanto o paciente estiver tomando propranolol **Indutores enzimáticos:** [P] Barbitúricos, fenitoína e rifampicina aumentam o metabolismo dos β-bloqueadores; outros indutores enzimáticos produzem efeito semelhante **Insulina:** [P] Inibição da recuperação da glicemia após hipoglicemia; inibição dos sintomas de hipoglicemia (exceto sudorese); aumento da pressão arterial durante hipoglicemia **Prazosina:** [P] Aumento da resposta hipotensiva à primeira dose de prazosina **Simpatomiméticos:** [P] Aumento da resposta pressórica à epinefrina (e possivelmente a outros simpatomiméticos); mais provável ocorrer com β-bloqueadores não seletivos *Ver também* Barbitúricos; Teofilina

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Bloqueadores dos canais de cálcio	Verafamil, diltiagem, e talvez nicardipino	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Carbamazepina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina com diltiazem e verapamil; possível aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina com diltiazem, nicardipino e verapamil **Cimetidina:** [NP] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Colchicina:** Redução do metabolismo da colchicina e do transporte com diltiazem e verapamil **Conivaptana:** [NE] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Fenitoína:** [NE] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Sirolimo:** [P] Redução do metabolismo do sirolimo com diltiazem, nicardipino, verapamil **Tacrolimo:** [P] Redução do metabolismo do tacrolimo com diltiazem, nicardipino, verapamil *Ver também* Antifúngicos azóis; Barbitúricos; Teofilina; Glicosídeos digitálicos
Carbamazepina	Indução das enzimas microssomais hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos, principalmente da CYP3A4	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Ciclosporina:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina e possível redução do metabolismo da carbamazepina **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo dos corticosteroides **Danazol:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Doxiciclina:** [P] Aumento do metabolismo da doxiciclina **Eritromicina:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Erva-de-são-joão:** [P] Aumento do metabolismo da carbamazepina **Estrogênios:** [P] Aumento do metabolismo dos estrógenos **Fluvoxamina:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Haloperidol:** [P] Aumento do metabolismo do haloperidol **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** [NE] A fluoxetina e a fluvoxamina reduzem o metabolismo da carbamazepina **Isoniazida:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Propoxifeno:** [AP] Redução do metabolismo da carbamazepina e possível aumento do metabolismo do propoxifeno **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo da carbamazepina **Sirolimo:** [P] Aumento do metabolismo do sirolimo **Tacrolimo:** [P] Aumento do metabolismo do tacrolimo **Teofilina:** [NE] Aumento do metabolismo da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Antifúngicos azóis; Bloqueadores dos canais de cálcio

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Ciclosporina	Indução do metabolismo. Suscetível à inibição do metabolismo por CYP3A4. (Tacrolimo e sirolimo parecem ter interações semelhantes)	**Aminoglicosídeos:** [NE] Possível efeito nefrotóxico aditivo **Amprenavir:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Androgênios:** [NE] Aumento da ciclosporina sérica **Anfotericina B:** [NE] Possível efeito nefrotóxico aditivo **Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da ciclosporina **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Carbamazepina:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Eritromicina:** [NP] Redução do metabolismo da ciclosporina **Erva-de-são-joão:** [NP] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Fenitoína:** [NE] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Lovastatina:** [NP] Redução do metabolismo da lovastatina. Miopatia e rabdomiólise observadas em pacientes tomando lovastatina e ciclosporina **Nefazodona:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Pimozida:** [NE] Redução do metabolismo da pimozida **Quinupristina:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Ritonavir:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Sinvastatina:** [NP] Redução do metabolismo da sinvastatina. Miopatia e rabdomiólise observadas em pacientes tomando sinvastatina e ciclosporina *Ver também* Antifúngicos azóis; Barbitúricos; Bloqueadores dos canais de cálcio
Cimetidina	Inibição das enzimas microssomais hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos (Ranitidina, famotidina, a nizatidina não causa esta interação). Capaz de inibir a secreção tubular renal de bases fracas.	**Atazanavir:** [NP] Redução da absorção do atazanavir (há necessidade de pH ácido para sua absorção; estima-se que H_2-bloqueadores e inibidores da bomba de prótons tenham o mesmo efeito) **Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo de alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, halazepam, prazepam e clonazepam, mas não de oxazepam, lorazepam ou temazepam **Carmustina:** [NE] Supressão da medula óssea **Fenitoína:** [NE] Redução do metabolismo da fenitoína; aumento da concentração sérica de fenitoína **Indinavir:** [NP] Redução da absorção de indinavir (há necessidade de pH ácido para sua absorção; estima-se que H_2-bloqueadores e inibidores da bomba de prótons tenham o mesmo efeito) **Lidocaína:** [P] Redução do metabolismo da lidocaína; aumento da concentração sérica de lidocaína **Procainamida:** [P] Redução da excreção renal de procainamida; aumento da concentração sérica de procainamida **Quinidina:** [P] Redução do metabolismo da quinidina; aumento da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [P] Redução do metabolismo da teofilina; aumento da concentração plasmática de teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Antifúngicos azóis; β-bloqueadores; Bloqueadores dos canais de cálcio; Carbamazepina

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Cisaprida	Suscetível à inibição do metabolismo por inibidores da CYP3A4. Níveis séricos elevados de cisaprida podem causar arritmias ventriculares.	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Ciclosporina:** [NE] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Claritromicina:** [NP] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Eritromicina:** [NP] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** [NP] A fluvoxamina inibe a CYP3A4 e provavelmente reduza o metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Nefazodona:** [NP] Possível redução do metabolismo da cisaprida pela CYP3A4; possível arritmia ventricular **Ritonavir:** [NE] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular *Ver também* Antifúngicos azóis
Cloranfenicol	Inibição das enzimas hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos	**Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína **Sulfonilureias:** [P] Redução do metabolismo da sulfonilureia *Ver também* Anticoagulantes orais
Colchicina	Suscetível à inibição do metabolismo pela CYP3A4 e do transporte por glicoproteína P.	**Amiodarona:** [NP] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Amprenavir:** [P] Redução do metabolismo da colchicina **Carbamazepina:** [P] Aumento do metabolismo da colchicina **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Dronedarona:** [NE] Redução do transporte da colchicina **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da colchicina **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo da colchicina **Ritonavir:** [P] Redução do metabolismo da colchicina *Ver também* Antifúngicos azóis, Bloqueadores dos canais de cálcio
Dissulfiram	Inibição das enzimas microssomais hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos. Inibição da aldeído-desidrogenase	**Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo do clordiazepóxido e do diazepam, mas não do lorazepam e do oxazepam **Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína **Metronidazol:** [NE] Relatos de confusão mental e psicose em pacientes tratados com essa combinação; mecanismo desconhecido *Ver também* Álcool; Anticoagulantes orais
Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, eplerenona, espironolactona, triantereno)	Efeito aditivo ao de outros fármacos que também aumentam o potássio sérico. É possível haver alteração da excreção renal de outras substâncias além do potássio (p. ex., digoxina, íons hidrogênio)	**Inibidores da ECA:** [NP] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Bloqueadores do receptor da angiotensina II:** [NP] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Diuréticos poupadores de potássio:** [P] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Suplementos de potássio:** [P] Efeito hiperpotassêmico aditivo; especialmente problemático quando há disfunção renal *Ver também* Glicosídeos digitálicos; agentes anti-inflamatórios não esteroides

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Estrogênios	Indução do metabolismo. A circulação êntero-hepática dos estrogênios pode ser interrompida por alterações na flora intestinal (p. ex., causada por antibióticos)	**Ampicilina:** [NP] Interrupção da circulação êntero-hepática dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais. Alguns antibióticos administrados por via oral podem ter efeito semelhante **Bosentana:** [NP] Indução enzimática levando a redução do efeito do estrogênio **Corticosteroides:** [P] Redução do metabolismo dos corticosteroides levando a aumento de seu efeito **Erva-de-são-joão:** [NE] Aumento do metabolismo dos estrógenos; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Fenitoína:** [NP] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Griseofulvina:** [NE] Possível redução da eficácia de contraceptivos orais; mecanismo desconhecido **Primidona:** [NP] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Rifabutina:** [NP] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Rifampicina:** [NP] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais *Ver também* Barbitúricos; Carbamazepina
Fenitoína	Indução das enzimas hepáticas microssomais envolvidas no metabolismo de fármacos. Suscetível à inibição do metabolismo via CYP2C9 e, em menor extensão, via CYP2C19	*Fármacos cujo metabolismo é estimulado pela fenitoína:* **Corticosteroides:** [P] Redução da concentração sérica dos corticosteroides **Doxiciclina:** [P] Redução da concentração sérica de doxiciclina **Metadona:** [P] Redução da concentração sérica de metadona; cuidado com sintomas de abstinência **Mexiletina:** [NE] Redução da concentração sérica de mexiletina **Quinidina:** [P] Redução da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [NE] Redução da concentração sérica de teofilina *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio; Ciclosporina; Estrógenos *Fármacos que inibem o metabolismo da fenitoína:* **Amiodarona:** [P] Aumento da fenitoína sérica; possível redução da amiodarona sérica **Capecitabina:** [NE] Aumento da fenitoína sérica **Cloranfenicol:** [P] Aumento da fenitoína sérica **Felbamato:** [P] Aumento da fenitoína sérica **Fluoruracila:** [NE] Aumento da fenitoína sérica **Fluvoxamina:** [NE] Aumento da fenitoína sérica **Isoniazida:** [NP] Aumento da fenitoína sérica; problemas principalmente com pacientes acetiladores lentos da isoniazida **Metronidazol:** [NP] Aumento da fenitoína sérica **Ticlopidina:** [NP] Aumento da fenitoína sérica *Ver também* Antifúngicos azóis; Cimetidina; Dissulfiram *Fármacos que aumentam o metabolismo da fenitoína:* **Carbamazepina:** [P] Redução da concentração sérica de fenitoína **Rifampicina:** [P] Redução da concentração sérica de fenitoína

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Ferro	Liga-se a fármacos no trato gastrintestinal, reduzindo sua absorção	**Hormônios tireoidianos:** [P] Redução da absorção de tiroxina **Metildopa:** [NE] Redução da absorção de metildopa **Micofenolato:** [P] Redução da absorção de micofenolato. **Quinolonas:** [P] Redução da absorção de ciprofloxacino e outras quinolonas **Tetraciclinas:** [P] Redução da absorção de tetraciclinas; redução da eficácia do ferro *Ver também* Antiácidos
Glicosídeos digitálicos	A digoxina é suscetível a alterações na absorção gastrintestinal. É possível haver aumento na toxicidade do digital por desequilíbrio eletrolítico induzido por fármacos (p. ex., hipopotassemia). Excreção renal e não renal de digoxina suscetível à inibição	*Fármacos capazes de aumentar o efeito dos digitálicos:* **Amiodarona:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Azitromicina:** [NP] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Claritromicina:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Diltiazem:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina e efeito aditivo sobre a condução AV **Eritromicina:** [NP] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Espironolactona:** [NE] Redução da excreção renal de digoxina e interferência com a dosagem de digoxina no soro **Fármacos que causam depleção de potássio:** [P] Maior probabilidade de intoxicação digitálica **Propafenona:** [P] Aumento do nível plasmático de digoxina **Quinidina:** [AP] Aumento da concentração plasmática de digoxina; deslocamento da digoxina dos sítios de ligação nos tecidos **Verapamil:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina e efeito aditivo sobre a condução AV *Ver também* Antifúngicos azóis *Fármacos capazes de reduzir o efeito dos digitálicos:* **Caolim-pectina:** [P] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina **Rifampicina:** [NE] Aumento do metabolismo e da eliminação da digitoxina **Sulfassalazina:** [NE] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina *Ver também* Antiácidos; Resinas ligantes de ácidos biliares
Inibidores da HMG-CoA-redutase	Lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina são suscetíveis aos inibidores da CYP3A4; lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina são suscetíveis aos indutores da CYP3A4; efeito aditivo com risco aumentado de miopatia	**Amiodarona:** [NP] Redução do metabolismo das estatinas **Atazanavir:** [NP] Redução do metabolismo das estatinas **Carbamazepina:** [P] Aumento do metabolismo das estatinas **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Clofibrato:** [NP] Aumento do risco de miopatia **Diltiazem:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Erva-de-são-joão:** [NP] Aumento do metabolismo das estatinas **Genfibrozila:** [NP] Aumento da lovastatina e da sinvastatina no plasma e maior risco de miopatia **Indinavir:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo das estatinas **Ritonavir:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Verapamil:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas *Ver também* Antifúngicos azóis; Ciclosporina

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	Aumento do armazenamento de norepinefrina nos neurônios adrenérgicos. A liberação desse estoque por outros fármacos pode produzir reação hipertensiva. Os IMAOs têm atividade hipoglicemiante intrínseca	**Agentes antidiabéticos:** [P] Efeito hipoglicemiante aditivo **Analgésicos narcóticos:** [NP] Alguns pacientes evoluem com hipertensão arterial, rigidez, excitação; a meperidina tem maior probabilidade de interagir do que a morfina **Anorexígenos:** [P] Episódios de hipertensão arterial causados por liberação da norepinefrina armazenada (benzfetamina, anfepramona, mazindol, fendimetrazina, fentermina) **Buspirona:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Dextrometorfano:** [NE] Foram relatadas reações graves (hiperpirexia, coma, morte) **Fenilefrina:** [P] Episódios de hipertensão arterial, uma vez que a fenilefrina é metabolizada pela monoaminoxidase **Guanetidina:** [P] Reversão da ação hipotensiva da guanetidina **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** [P] Foram relatados casos fatais por síndrome serotoninérgica; contraindicados em pacientes usando IMAOs **Mirtazapina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Nefazodona:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Sibutramina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Simpatomiméticos (ação indireta):** [AP] Episódios de hipertensão arterial causados por liberação da norepinefrina armazenada (anfetaminas, efedrina, isometepteno, fenilpropanolamina, pseudoefedrina) **Tramadol:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Venlafaxina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante *Ver também* Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos; Levodopa
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) podem levar a resposta excessiva à serotonina quando administrados com outros fármacos serotoninérgicos (p. ex., IMAOs). Alguns ISRSs inibem várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19	**Teofilina:** [P] Redução do metabolismo por inibição da CYP induzida por fluvoxamina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos; β-Bloqueadores; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Inibidores da HMG-CoA-redutase; Inibidores da monoaminoxidase; Anti-inflamatórios não esteroides; Fenitoína; Pimozida
Levodopa	A levodopa é degradada no intestino antes de atingir os locais de absorção. Os agentes que alteram a motilidade gastrintestinal podem modificar o grau de degradação intraluminal. O efeito antiparkinsoniano da levodopa é suscetível à inibição por outros fármacos	**Clonidina:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Fenitoína:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Fenotiazinas:** [P] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Inibidores da monoaminoxidase:** [P] Reação hipertensiva (carbidopa previne a interação) **Papaverina:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Piridoxina:** [P] Inibição do efeito antiparkinsoniano (carbidopa previne a interação) *Ver também* Antimuscarínicos
Lítio	A excreção renal de lítio é sensível a alterações no balanço do sódio. (A depleção de sódio tende a causar retenção de lítio.) Suscetibilidade a fármacos aumenta a toxicidade do lítio no sistema nervoso central	**Anti-inflamatórios não esteroides:** [NE] Redução da excreção renal de lítio (exceto sulindaco e salicilatos) **Bloqueadores do receptor da angiotensina II:** [NE] Provavelmente reduzam a depuração renal do lítio; aumento do efeito do lítio **Diuréticos (especialmente tiazídicos):** [P] Redução da excreção do lítio; a furosemida talvez produza menos esse efeito do que os tiazídicos **Haloperidol:** [NP] Ocasionalmente casos de neurotoxicidade em pacientes maníacos, em especial com doses elevadas de um ou de ambos os fármacos **Inibidores da ECA:** [NE] Provavelmente reduzam a depuração renal do lítio; aumento do efeito do lítio **Metildopa:** [NE] Aumento da chance de toxicidade por lítio no sistema nervoso central **Teofilina:** [P] Aumento da excreção renal de lítio; redução do efeito do lítio

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Macrolídeos	Os macrolídeos claritromicina e eritromicina são conhecidos por inibirem a CYP3A4 e a glicoproteína P. A azitromicina não parece inibir a CYP3A4, mas é uma inibidora discreta da glicoproteína P	**Pimozida:** [NE] Aumento da concentração de pimozida **Quinidina:** [P] Aumento da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [P] Redução da concentração de teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Bloqueadores dos canais de cálcio; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Glicosídeos digitálicos; Inibidores da HMG-CoA-redutase
Pimozida	Suscetível a inibidores da CYP3A4; é possível haver efeitos aditivos aos de outros fármacos que prolongam o intervalo QT_c	**Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da pimozida *Ver também* Antifúngicos azóis; Ciclosporina; Macrolídeos
Probenecida	Interferência com a excreção renal de fármacos submetidos à secreção tubular ativa, especialmente ácidos fracos. Inibição da conjugação de outros fármacos glicuronídeos	**Clofibrato:** [P] Redução da conjugação de ácido clofíbrico a glicuronídeo **Metotrexato:** [P] Redução da excreção renal de metotrexato; possível toxicidade do metotrexato **Pralatrexato:** [P] Redução da excreção renal de pralatrexato; possível toxicidade do metotrexato **Penicilina:** [P] Redução da excreção renal de penicilina **Salicilatos:** [P] Redução do efeito uricosúrico da probenecida (interação improvável com doses diárias de salicilato inferiores a 1,5 g)
Quinidina	Substrato para CYP3A4. Inibição da CYP2D6. Excreção renal suscetível a alterações no pH urinário. Efeito aditivo ao de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT_c	**Acetazolamida:** [P] Redução da excreção renal de quinidina em razão de aumento do pH urinário; aumento da quinidina sérica **Amiodarona:** [NP] Aumento da quinidina sérica **Caolim com pectina:** [NE] Redução da absorção gastrintestinal de quinidina **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo hepático da quinidina **Tioridazina:** [NE] Redução do metabolismo da tioridazina; efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT_c *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Barbitúricos; Cimetidina; Glicosídeos digitálicos; Macrolídeos; Fenitoína
Quinolonas	Suscetíveis à inibição da absorção gastrintestinal. Algumas quinolonas inibem a CYP1A2	**Cafeína:** [P] Ciprofloxacino, enoxacino, ácido pipemídico e, em menor extensão, norfloxacino inibem o metabolismo da cafeína **Sucralfato:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal de ciprofloxacino, norfloxacino e, provavelmente, de outras quinolonas **Teofilina:** [P] Ciprofloxacino, enoxacino e, em menor extensão, norfloxacino inibem o metabolismo da teofilina; gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, ofloxacino e esparfloxacino parecem ter pouco efeito *Ver também* Antiácidos; Anticoagulantes orais; Ferro
Resinas ligantes de ácidos biliares	As resinas se ligam no trato gastrintestinal a fármacos administrados por via oral. Também podem se ligar no trato gastrintestinal a fármacos que passam pela circulação êntero-hepática, mesmo quando administrados por via parenteral	**Diuréticos tiazídicos:** [P] Redução da absorção gastrintestinal das tiazidas **Furosemida:** [P] Diminuição gastrintestinal da furosemida **Glicosídeos digitálicos:** [NP] Diminuição da absorção gastrintestinal da digitoxina (e possivelmente também da digoxina) **Hormônios da tireoide:** [P] Absorção tireoideana reduzida **Metotrexato:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal do metotrexato **Micofenolato:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do micofenolato **Paracetamol**: [NP] Redução da absorção gastrintestinal do paracetamol *Ver também* Anticoagulantes orais

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*continuação*)

Fármaco ou grupo farmacológico	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Rifampicina	Indutora (potente) das enzimas hepáticas microssomais envolvidas no metabolismo de fármacos	**Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo hepático dos corticosteroides; redução do efeito dos corticosteroides **Mexiletina:** [NE] Aumento do metabolismo da mexiletina; redução do efeito da mexiletina **Sulfonilureias:** [P] Aumento do metabolismo hepático da tolbutamida e provavelmente de outras sulfonilureias metabolizadas no fígado (incluindo clorpropamida) **Teofilina:** [P] Aumento do metabolismo da teofilina; redução do efeito da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antifúngicos azóis; β-Bloqueadores; Bloqueadores dos canais de cálcio; Ciclosporina; Glicosídeos digitálicos; Estrógenos
Salicilatos	Interferência com a excreção renal de fármacos submetidos à secreção tubular ativa. A excreção renal de salicilatos depende do pH urinário quando são usadas altas doses. O ácido acetilsalicílico (mas não outros salicilatos) interfere com a função plaquetária Em doses elevadas, os salicilatos possuem atividade hipoglicemiante intrínseca	**Inibidores da anidrase carbônica:** [NE] Aumento da concentração sérica de acetazolamida; aumento da toxicidade dos salicilatos em função de redução do pH sanguíneo **Corticosteroides:** [P] Aumento da eliminação de salicilatos; possível efeito tóxico aditivo sobre a mucosa gástrica **Heparina:** [NE] Maior tendência a sangramento com AAS, mas provavelmente não com outros salicilatos **Metotrexato:** [P] Redução da depuração renal do metotrexato; aumento da toxicidade do metotrexato (principalmente em doses anticâncer) **Sulforrilureias hipoglicemiantes:** [P] Aumento do metabolismo hepático da tolbutamida e provavelmente outras sulforrilureias metabolizadas pelo fígado incluindo clorprofamida **Teofilina:** [P] Aumento do metabolismo da teofilina; redução do efeito da teofilina *Ver também* Antiácidos; Anticoagulantes orais; Probenecida
Teofilina	Suscetível à inibição do metabolismo hepático pela CYP1A2. Indução do metabolismo	**Benzodiazepínicos:** [NE] Inibição da sedação por benzodiazepínicos **β-Bloqueadores:** [NP] Redução da broncodilatação da teofilina especialmente pelos β-bloqueadores não seletivos **Diltiazem:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Tabagismo:** [AP] Aumento do metabolismo da teofilina **Tacrina:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Ticlopidina:** [NE] Redução do metabolismo da teofilina **Verapamil:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Zileutona:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina *Ver também* Barbitúricos; Carbamazepina; Cimetidina; Lítio; Macrolídeos; Fenitoína; Quinolonas; Rifampicina

AP, altamente predizível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebam a combinação de fármacos); P, predizível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebam a combinação); NP, não predizível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes recebendo a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

REFERÊNCIAS

Asberg A: Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: Implications for organ transplant recipients. Drugs 2003;63:367.

Blanchard N et al.: Qualitative and quantitative assessment of drug-drug interaction potential in man, based on Ki, IC50 and inhibitor concentration. Curr Drug Metab 2004;5:147.

deMaat MM et al.: Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. Clin Pharmacokinet 2003;42:223.

DuBuske LM: The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. Drug Saf 2005;28:789.

Egger SS et al.: Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:773.

Hansten PD: Understanding drug interactions. Sci Med 1998;5:16.

Hansten PD, Horn JR: *Drug Interactions Analysis and Management.* Facts & Comparisons. 2011. [Quarterly.]

Hansten PD, Horn JR: *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management.* H&H Publications, 2011.

Juurlink DN et al.: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003;289:1652.

Kim RB (editor): *The Medical Letter Handbook of Adverse Interactions. Medical Letter,* 2003.

Leucuta SE, Vlase L: Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. Curr Clin Pharmacol 2006;1:5.

Levy RH et al. (editors): *Metabolic Drug Interactions.* Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Lin JH, Yamazaki M: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: Clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42:59.

Tatro DS (editor): *Drug Interaction Facts.* Facts & Comparisons. 2011. [Quarterly.]

Thelen K, Dressman JB: Cytochrome P540-mediated metabolism in the human gut wall. J Pharm Pharmacol 2009;61:541.

Williamson EM: Drug interactions between herbal and prescription medicines. Drug Saf 2003;26:1075

Apêndice: Vacinas, imunoglobulinas e outros produtos biológicos complexos

Harry W. Lampiris, M.D., e Daniel S. Maddix, Pharm.D.

As vacinas e os produtos biológicos relacionados continuem um grupo importante de agentes que interligam disciplinas como microbiologia, infectologia, imunologia e imunofarmacologia. Neste capítulo, é apresentada uma lista das preparações mais importantes. O leitor que necessitar de informação mais completa deve buscar as fontes listadas ao final deste apêndice.

IMUNIZAÇÃO ATIVA

A imunização ativa consiste na administração de antígeno ao hospedeiro para induzir a formação de anticorpos e a imunidade mediada por células. A imunização é realizada a fim de induzir proteção contra muitos agentes infecciosos, podendo utilizar organismos inativados (mortos) ou vivos atenuados (Tabela A-1). Entre as características desejáveis para um imunógeno ideal estão prevenção total da doença, prevenção do estado de portador, produção de imunidade prolongada com número mínimo de imunizações, ausência de toxicidade e disponibilidade para imunização em massa (p. ex., baixo custo e facilidade de administração). Em geral, a imunização ativa é preferida em detrimento da passiva — na maioria dos casos porque níveis mais altos de anticorpos são mantidos por maior período, requerendo imunizações menos frequentes, e, em alguns casos, em razão do desenvolvimento concomitante de imunidade celular. Entretanto, a imunização ativa requer tempo e, portanto, pode estar inativa no momento de uma exposição específica (p. ex., para casos de exposição parenteral ao vírus da hepatite B, administram-se concomitantemente IgG anti-hepatite B [anticorpos passivos] e imunização ativa).

As recomendações atuais para imunização ativa rotineira de crianças são apresentadas na Tabela A-2.

IMUNIZAÇÃO PASSIVA

A imunização passiva consiste na transferência de imunidade a um hospedeiro usando produtos imunológicos pré-formados. Do ponto de vista prático, apenas imunoglobulinas têm sido usadas para imunização passiva, considerando que a administração passiva de componentes celulares do sistema imune é tecnicamente difícil e está associada a reações do tipo enxerto contra hospedeiro. Os produtos do sistema imune celular (p. ex., interferonas) também têm sido usados no tratamento de diversas doenças infecciosas e hematológicas (ver Capítulo 55).

A imunização passiva com anticorpos pode ser feita com imunoglobulinas animais ou humanas com graus variáveis de purificação. As preparações podem conter títulos elevados contra um antígeno específico ou, como ocorre nas polivalentes, conter anticorpos encontrados na maioria da população. A imunização passiva é útil para (1) indivíduos incapazes de formar anticorpos (p. ex., agamaglobulinemia congênita); (2) prevenção de doença quando o tempo não permite imunização ativa (p. ex., após exposição); (3) tratamento de algumas doenças normalmente prevenidas com imunização (p. ex., tétano), e (4) tratamento de situações em que não há imunização ativa disponível (p. ex., acidentes ofídicos).

As complicações advindas da administração de imunoglobulinas *humanas* são raras. As injeções são moderadamente dolorosas e é raro ocorrer abscesso estéril no local da aplicação. Ocasionalmente ocorrem hipotensão e prurido transitórios com a administração intravenosa de imunoglobulina, mas costumam ser leves. Os indivíduos portadores de alguns estados de deficiência de imunoglobulina específica (deficiência de IgA, etc.) ocasionalmente podem desenvolver reações de hipersensibilidade à imunoglobulina, limitando o tratamento.

As imunoglobulinas convencionais contêm agregados de IgG; causam reações intensas quando administradas por via intravenosa. Entretanto, se os anticorpos administrados passivamente forem derivados de *soro de animais*, é possível que ocorra reação de hipersensibilidade variando desde anafilaxia até doença do soro. As imunoglobulinas altamente purificadas, obtidas em especial de roedores ou lagomorfos, são as que têm menor chance de causar reações. Para evitar reações anafiláticas, devem ser realizados testes para hipersensibilidade ao soro animal. Se não houver uma preparação alternativa e se a administração do anticorpo específico for considerada essencial, pode-se proceder à dessensibilização.

Com o uso de anticorpos derivados de soro humano, evita-se não apenas o risco de reações de hipersensibilidade,

TABELA A-1 Materiais comumente usados para imunização ativa nos Estados Unidos[1]

Vacina	Tipo de agente	Via de administração	Imunização primária	Reforço[2]	Indicações
Difteria, tétano acelular, coqueluche (DTaP)	Toxoides e componentes bacterianos inativados	Intramuscular	Ver Tabela A-2	Nenhum	Para todas as crianças
Vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)[3]	Polissacarídeo bacteriano conjugado a proteína	Intramuscular	Uma dose (ver esquema para crianças na Tabela A-2)	Não recomendado	1. Para todas as crianças 2. Asplenia e outras condições de risco
Hepatite A	Vírus inativado	Intramuscular	Uma dose (ver esquema para crianças na Tabela A-2) (administrar no mínimo 2 a 4 semanas antes de viagem para região endêmica)	Em 6 a 12 meses para imunidade a longo prazo	1. Viajantes para regiões endêmicas para hepatite A 2. Homens homossexuais e bissexuais 3. Usuários de drogas injetáveis 4. Hepatopatia crônica ou distúrbios dos fatores da coagulação 5. Indivíduos com risco ocupacional de infecção 6. Indivíduos habitantes ou em mudança para regiões endêmicas 7. Coabitantes ou parceiros sexuais de indivíduos com hepatite A (com gamaglobulina adicional em alguns pacientes) 8. Para todas as crianças
Hepatite B	Antígeno viral inativado, recombinante	Intramuscular (injeção subcutânea é aceitável em indivíduos com distúrbios hemorrágicos)	Três doses nos meses 0, 1 e 6 (ver esquema para crianças na Tabela A-2)	Não recomendado rotineiramente	1. Todos os lactentes 2. Pré-adolescentes, adolescentes e adultos jovens 3. Indivíduos com risco ocupacional, ambiental ou ligado ao estilo de vida 4. Hemofílicos 5. Indivíduos com doença renal em estágio terminal, HIV ou doença hepática crônica 6. Profilaxia pós-exposição 7. Coabitantes e contatos sexuais de indivíduos com hepatite B aguda ou crônica
Papilomavírus humano (HPV)[4]	Partículas virais da principal proteína do capsídeo	Intramuscular	Três doses nos meses 0, 2 e 6 (HPV4) ou nos meses 0, 1 e 6 (HPV2)[4]	Nenhum	HPV2 ou HPV4 para pessoas do sexo feminino entre 9 e 26 anos; HPV4 para pessoas do sexo masculino entre 9 e 26 anos
Influenza inativado	Vírus ou componentes virais inativados	Intramuscular	Uma dose (crianças < 9 anos que estejam sendo vacinadas pela primeira vez devem receber duas doses administradas com intervalo mínimo de um mês)	Anual com a vacina atualizada	1. Adultos > 18 anos 2. Indivíduos com doença de alto risco (p. ex., asma) 3. Profissionais de saúde e outros em contato com grupos de alto risco 4. Residentes em asilos e outras instituições de cuidados crônicos 5. Todas as crianças entre 6 meses e 18 anos 6. Mulheres que pretendam estar grávidas no período da *influenza*

(*continua*)

TABELA A-1 Materiais disponíveis para imunização passiva[1] (*continuação*)

Vacina	Tipo de agente	Via de administração	Imunização primária	Reforço[2]	Indicações
Influenza vivo atenuado	Vírus vivo	Intranasal	Metade da dose em cada narina; as crianças entre 5 e 8 anos que estejam sendo vacinadas contra *influenza* pela primeira vez devem receber duas doses administradas com intervalo de 6 a 10 semanas	Anualmente com a vacina atualizada	Indivíduos saudáveis com idade entre 19 e 49 anos que desejem proteção contra influenza; pode substituir a vacina inativada em crianças saudáveis com idade entre 2 e 18 anos
Sarampo-caxumba-rubéola (MMR)	Vírus vivo	Subcutânea	Ver Tabela A-2	Nenhum	1. Todas as crianças 2. Adultos nascidos após 1956
Vacina conjugada contra meningococo	Polissacarídeos bacterianos conjugados ao toxoide diftérico	Intramuscular	Uma dose	Desconhecido	1. Todos os adolescentes 2. Preferencial em comparação com a vacina polissacarídica em indivíduos com idade entre 11 e 55 anos
Vacina polissacarídica meningocócica	Polissacarídeos bacterianos dos sorotipos A/C/Y/W-135	Subcutânea	Uma dose	A cada cinco anos se persistir o risco de exposição	1. Recrutas militares 2. Viajantes para regiões hiperendêmicas ou em caso de epidemia 3. Indivíduos com asplenia, deficiência de complemento ou deficiência de properdina 4. Controle de surtos em populações em ambientes fechados ou semifechados 5. Calouros universitários vivendo em dormitórios conjuntos 6. Microbiologistas que estejam rotineiramente expostos a amostras de *Neisseria meningitidis*
Vacina conjugada contra pneumococos	Polissacarídeos bacterianos conjugados a proteína	Intramuscular ou subcutânea	Ver Tabela A-2	Nenhum	Para todas as crianças
Vacina polissacarídica pneumocócica	Polissacarídeos bacterianos de 23 sorotipos	Intramuscular ou subcutânea	Uma dose	Repetir após cinco anos nos pacientes de alto risco	1. Adultos ≥ 65 anos 2. Indivíduos com risco aumentado para doença pneumocócica ou suas complicações
Vacina antipólio com vírus inativado (IPV)	Vírus de todos os três sorotipos, inativados	Subcutânea	Ver esquema para crianças na Tabela A-2. Adultos: duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas e uma terceira dose 6 a 12 meses após a segunda	Reforço único em adultos com maior risco de exposição	1. Todas as crianças 2. Adultos que não tenham sido vacinados e que apresentem maior risco ocupacional ou em razão de viagem

(*continua*)

TABELA A-1 Materiais disponíveis para imunização passiva[1] (*continuação*)

Vacina	Tipo de agente	Via de administração	Imunização primária	Reforço[2]	Indicações
Raiva	Vírus inativado	Intramuscular	**Sem exposição:** 3 doses nos dias 0, 7 e 21 ou 28 **Após exposição:** 4 doses nos dias 0, 3, 7 e 14	Sorologia a cada 6 meses a 2 anos nos indivíduos com alto risco	1. Profilaxia **sem exposição** em indivíduos com risco de contato com o vírus da raiva 2. Profilaxia **após exposição** (administrar junto com imunoglobulina antirrábica)
Rotavírus	Vírus vivo	Oral	Ver Tabela A-2	Nenhum	Todos os lactentes; a sequência de 3 doses deve ser iniciada aos 14 meses e completada aos 32 meses
Tétano-difteria (Td ou DT)[5]	Toxoide	Intramuscular	Duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas e uma terceira dose 6 a 12 meses após a segunda	A cada 10 anos ou um único reforço aos 50 anos	1. Todos os adultos 2. Profilaxia pós-exposição se tiverem se passado > 5 anos desde a última dose
Tétano, difteria, coqueluche (Tdap)	Toxoides e componentes inativados das bactérias	Intramuscular	Substituir uma dose de Tdap por Td em pacientes com idade entre 19 e 64 anos	Nenhum	Todos os adultos < 65 anos
Febre tifoide, Ty21a oral	Bactéria viva	Oral	Quatro doses administradas em dias alternados	Quatro doses a cada 5 anos	Risco de exposição à febre tifoide
Vacina polissacarídica capsular Vi contra febre tifoide	Polissacarídeos bacterianos	Intramuscular	Uma dose	A cada 2 anos	Risco de exposição à febre tifoide
Varicela	Vírus vivo	Subcutânea	Duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas em indivíduos que tenham completado 13 anos (ver esquema para crianças na Tabela A-2)	Desconhecido	1. Todas as crianças 2. Indivíduos que tenham completado 13 anos sem história de varicela ou de imunização 3. Profilaxia pós-exposição em indivíduos suscetíveis
Febre amarela	Vírus vivo	Subcutânea	Uma dose 10 anos a 10 dias antes de viagem	A cada 10 anos	1. Equipe de laboratório que possa ser exposta ao vírus da febre amarela 2. Viajantes para regiões onde haja ocorrência de febre amarela
Zoster	Vírus vivo	Subcutânea	Uma dose	Nenhum	Todos os adultos ≥ 60 anos

[1] As doses do produto específico, incluindo variações para as faixas etárias, devem ser obtidas no encarte produzido pelo fabricante.

[2] Uma dose, a não ser que indicado diferente.

[3] Há três vacinas conjugadas disponíveis contra Hib: (1) Hib conjugada a oligossacarídeo (HbOC), (2) fosfato de polirribosilribitol, conjugada com toxoide tetânico (PRP-T), e (3) vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada a proteína meningocócica) (PRP-OMP).

[4] Há duas vacinas disponíveis contra HPV: (1) vacina tetravalente (HPV4), para prevenção de câncer de colo uterino, vagina e vulva e condiloma genital (para ambos os sexos), e (2) bivalente (HPV2), para prevenção de câncer de colo uterino.

[5] Td representa a vacina com toxoides de tétano e difteria para uso em indivíduos com idade ≥ 7 anos (contém menos toxoide diftérico do que DPT e DT). DT é a vacina com toxoides tetânico e diftérico para uso em indivíduos com < 7 anos (contém a mesma quantidade de toxoide diftérico do que DPT).

TABELA A-2 Esquema recomendado para imunização infantil de rotina

Idade	Imunização	Comentários
Nascimento até 2 meses	Vacina para hepatite B (HBV)	**Lactentes nascidos de mães soronegativas:** a administração deve ser iniciada no momento do nascimento, sendo a segunda dose aplicada no mínimo 4 semanas após a primeira **Lactentes nascidos de mães soropositivas:** devem receber a primeira dose nas 12 horas seguintes ao nascimento (com imunoglobulina anti-hepatite B), a segunda dose com 1 a 2 meses, e a terceira dose com 6 a 18 meses
2 meses	Toxoide diftérico e tetânico e vacina acelular contra coqueluche (DTaP), antipólio inativada (IPV), vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)[1], vacina conjugada contra pneumococo (PCV) e vacina contra rotavírus (RV)	
1 a 2 meses	HBV	A segunda dose deve ser administrada no mínimo 4 semanas após a primeira
4 meses	DTaP, Hib[1], IPV, PCV, RV	
6 meses	DTaP, Hib[1], PCV, RV	
6 a 18 meses	HBV, IPV, *influenza*	A terceira dose de HBV deve ser aplicada no mínimo 16 semanas após a primeira e no mínimo 8 semanas após a segunda, mas não antes dos seis meses de idade. A vacina contra influenza deve ser aplicada anualmente para as crianças com idade entre 6 meses e 18 anos
12 a 15 meses	Sarampo-caxumba-rubéola (MMR), Hib[1], PCV, varicela	A segunda dose da vacina contra varicela deve ser aplicada entre 4 e 6 anos
12 a 18 meses	DTaP entre 15 e 18 meses	A DTaP pode ser aplicada a partir dos 12 meses
12 a 23 meses	Vacina contra hepatite A	Duas doses com intervalo ≥ 6 meses
4 a 6 anos	DTaP, IPV, MMR, varicela	A segunda dose de MMR deve ser administrada rotineiramente com 4 a 6 anos de idade, mas pode ser aplicada em qualquer consulta, desde que se tenham passado quatro semanas desde a primeira dose. A segunda dose deve ser aplicada antes de se completarem 11 ou 12 anos de idade
11 a 12 anos	Tétano, difteria, coqueluche (Tdap), papilomavírus humano (HPV)[2], vacina conjugada contra meningococo	Três doses de HPV devem ser aplicadas às pacientes do sexo feminino nos meses 0, 1 a 2 e 6. A HPV4 deve ser aplicada aos indivíduos do sexo masculino entre 9 e 18 anos para reduzir a probabilidade de desenvolvimento de condiloma genital

[1]Há três vacinas conjugadas disponíveis contra Hib: (1) Hib conjugada a oligossacarídeo (HbOC), (2) fosfato de polirribosilribitol, conjugada com toxoide tetânico (PRP-T), e (3) vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada a proteína meningocócica) (PRP-OMP). As crianças imunizadas com PRP-OMP aos 2 e 4 meses não necessitam de nova dose aos seis meses.

[2]Há duas vacinas disponíveis contra HPV: (1) vacina tetravalente (HPV4), para prevenção de câncer de colo uterino, vagina e vulva e condiloma genital (para ambos os sexos), e (2) bivalente (HPV2), para prevenção de câncer de colo uterino.

Adaptada a partir de MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;58:(51&52).

mas também se obtém maior meia-vida (cerca de 23 dias para anticorpos IgG) em comparação com aqueles de origem animal (5 a 7 dias ou menos). Como consequência, podem ser administradas doses muito menores de anticorpos para obter concentrações terapêuticas durante várias semanas. Essas vantagens tornam desejável o uso de anticorpos humanos para proteção passiva sempre que possível. Os materiais disponíveis para imunização passiva estão resumidos na Tabela A-3.

RESPONSABILIDADE LEGAL EM CASO DE REAÇÕES INDESEJADAS

É responsabilidade do médico informar o paciente sobre os riscos da imunização e do uso de vacinas e soros com anticorpos. Para tanto, talvez haja necessidade de realizar testes cutâneos para avaliação do risco de reação indesejada. Contudo, alguns dos riscos previamente descritos não são evitáveis no momento; tudo considerado, o paciente e a sociedade em geral são evidentemente beneficiados ao aceitar os riscos da administração rotineira de imunógenos (p. ex., *influenza* e toxoide tetânico).

Os fabricantes devem ser legalmente responsabilizados caso deixem de respeitar os padrões existentes para a produção de imunobiológicos. Contudo, na atual atmosfera litigante nos Estados Unidos, a abertura de grandes processos pelas vítimas estatisticamente inevitáveis das boas práticas de saúde pública fez com que muitos fabricantes desistissem de produzir e desenvolver agentes terapêuticos pouco lucrativos, mas medicamente valiosos, como as vacinas. Como a venda e a utilização desses produtos estão sujeitas a fiscalização e aprovação por instâncias governamentais, como *Surgeon General's Advisory Committee on Immunization Practices* e *Food and Drug*

TABELA A-3 Materiais disponíveis para imunização passiva[1]

Indicação	Produto	Dose	Comentários
Acidente ofídico (cobra coral)	Soro antiveneno (*Micrurus fulvius*), equino	No mínimo 3 a 5 frascos (30 a 50 mL) IV inicialmente nas 4 horas seguintes à picada. Podem ser necessárias doses adicionais	Neutraliza o veneno da cobra coral do oeste e do Texas. Ocorre doença do soro em praticamente todos os pacientes que recebem > 7 frascos
Acidente ofídico (crotalídeos)	Antiveneno (crotalidae) Fab imune polivalente ovino	Uma dose inicial de 4 a 6 frascos administrada em infusão intravenosa ao longo de uma hora. A dose deve ser repetida caso não se obtenha controle. Após o controle inicial, devem-se administrar dois frascos a cada 6 horas, totalizando até três doses	Para tratamento de envenenamento leve a moderado por crotalídeos norte-americanos
Botulismo	Antitoxina botulínica, equina	Consultar o CDC[3]	Tratamento e profilaxia de botulismo. Disponível a partir do CDC.[3] Incidência de reação ao soro: 10 a 20%
	Imunoglobulina para botulismo (IV)	50 mg/kg IV	Para o tratamento de pacientes com idade < 1 ano com botulismo do lactente causado por toxina tipo A ou B
Citomegalovírus (CMV)	Imunoglobulina anticitomegalovírus (IV)	Consultar as doses recomendadas pelo fabricante	Profilaxia de infecção por CMV em receptores de transplante de medula óssea, rim, fígado, pulmão, pâncreas e coração
Crianças infectadas por HIV	Imunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV a cada 28 dias	Crianças infectadas por HIV com infecções bacterianas graves recorrentes ou com hipogamaglobulinemia
Difteria	Antitoxina diftérica, equina	20.000 a 120.000 unidades IV ou IM dependendo da gravidade e da duração da doença	Tratamento precoce da difteria respiratória. Disponível a partir de solicitação ao CDC.[3] Reações anafilactoides em ≥ 7% dos adultos e reações sorológicas em ≥ 5 a 10% dos adultos
Distúrbios de imunodeficiências primárias	Imunoglobulina (IV)[2]	Consultar as recomendações do fabricante quanto às doses para produto específico ser usado	As imunodeficiências primárias incluem deficiências de anticorpos específicos (p. ex., agamaglobulinemia ligada ao X) e deficiências combinadas (p. ex., imunodeficiências combinadas graves)
Doença de Kawasaki	Imunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV diariamente durante 4 dias consecutivos no período de 4 dias desde a instalação da doença. Uma dose única de 2 g/kg IV em 10 horas também é efetiva	Efetiva para prevenção de aneurisma coronariano. A ser usada em pacientes que atendem estritamente os critérios para diagnóstico de doença de Kawasaki
Hepatite A	Imunoglobulina (IM)	**Profilaxia pré-exposição:** 0,02 mL/kg IM para risco antecipado ≤ 3 meses, 0,06 mL/kg para risco antecipado > 3 meses; repetir a cada 4 a 6 meses em caso de exposição contínua	Profilaxia de hepatite A pré e pós-exposição. A disponibilidade da vacina para hepatite A reduziu muito a necessidade de profilaxia pré-exposição
		Pós-exposição: 0,02 mL/kg IM assim que possível após a exposição, até duas semanas	Pacientes com > 40 anos devem receber vacina contra hepatite A além de profilaxia pós-exposição
Hepatite B		0,06 mL/kg IM o mais rápido possível após exposição de até 1 semana para exposição percutânea ou 2 semanas para exposição sexual. 0,5 mL, IM no período de 12 horas após o nascimento para exposição perinatal	Profilaxia pós-exposição em pessoas não imunes após exposição percutânea, da mucosa sexual ou perinatal. A vacina contra a hepatite B também deve ser administrada
Leucemia linfocítica crônica (LLC)	Imunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV a cada 3 ou 4 semanas. As doses devem ser ajustadas para cima caso ocorram infecções bacterianas	Pacientes com LLC com hipogamaglobulinemia e história de, no mínimo, uma infecção bacteriana grave
Mordida de aranha viúva-negra	Soro antiveneno (*Latrodectus mactans*) equino	Um frasco (6.000 unidades), com administração intravenosa (IV) ou intramuscular (IM)	Para indivíduos com doença cardiovascular hipertensiva ou idade < 16 ou > 60 anos
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)	Imunoglobulina (IV)[2]	Consultar as recomendações do fabricante quanto às doses para o produto específico ser usado	A resposta em crianças é maior do que em adultos. Em adultos, os corticosteroides são o tratamento preferencial, exceto para PTI grave associada à gravidez

(continua)

TABELA A-3 Materiais disponíveis para imunização passiva[1] (*continuação*)

Indicação	Produto	Dose	Comentários
Raiva	Imunoglobulina antirrábica	20 UI/kg. A dose completa deve ser infiltrada ao redor da ferida, e qualquer volume remanescente deve ser administrado por via IM em um local anatômico distante daquele utilizado para a aplicação da vacina	Profilaxia da raiva pós-exposição em indivíduos não previamente imunizados com vacina antirrábica. Deve ser combinada com a vacina antirrábica
Rubéola	Imunoglobulina (IM)	0,55 mL/kg IM	Gestantes não imunes expostas à rubéola e que não aceitem a ideia de aborto terapêutico. A administração não previne rubéola no feto de uma gestante exposta
Sarampo	Imunoglobulina (IM)	**Hospedeiros normais:** 0,25 mL/kg IM **Hospedeiros imunocomprometidos:** 0,5 mL/kg IM (no máximo 15 mL por paciente)	Profilaxia pós-exposição (até seis dias após a exposição) de contatos não imunes de casos agudos
Tétano	Imunoglobulina para tétano	**Profilaxia pós-exposição:** 250 unidades IM. Para feridas graves ou quando a administração tenha sido retardada, recomendam-se 500 unidades **Tratamento:** 3.000 a 6.000 unidades IM	Tratamento do tétano e profilaxia pós-exposição quanto feridas não limpas, extensas em indivíduos inadequadamente imunizados (menos de duas doses de toxoide tetânico ou menos de três doses caso a ferida tenha > 24 horas)
Transplante de medula óssea	Imunoglobulina (IV)[2]	500 mg/kg IV nos dias 7 e 2 antes de transplante e, após, uma vez por semana até o dia 90 depois do transplante	Profilaxia para reduzir o risco de infecção, pneumonia intersticial e doença aguda enxerto *versus* hospedeiro em adultos submetidos a transplante de medula óssea
Vaccínia	Imunoglobulina para vaccínia	Consultar o CDC[3]	Tratamento de reações graves à vacinação para varíola, incluindo eczema vacinal, necrose e vaccínia ocular. Disponível junto ao CDC[3]
Varicela	Imunoglobulina para varicela-zoster	**Peso (kg)** / **Dose (unidades)** ≤ 10 — 125 IM 10,1-20 — 250 IM 20,1-30 — 375 IM 30,1-40 — 500 IM ≥ 40 — 625 IM	**Profilaxia pós-exposição** (preferencialmente no prazo de 48 horas, mas não após 96 horas depois da exposição) em indivíduos imunocomprometidos suscetíveis, gestantes selecionadas e recém-nascidos expostos no período perinatal
Vírus sincicial respiratório (RSV)	Palivizumabe	15 mg/kg IM 1 vez antes do início da estação do RSV e 1 vez por mês até o final da estação	Para uso em lactentes e crianças < 24 meses com doença pulmonar crônica ou história de nascimento prematuro (≤ 35 semanas de gestação)

[1] A imunoterapia ou imunoprofilaxia passiva deve sempre ser administrada assim que possível após a exposição. Antes da administração de soro animal, os pacientes devem ser questionados sobre hipersensibilidade e testados para essa condição.

[2] Ver referências para análise complementar das utilidades da administração intravenosa de imunoglobulinas: Ratko TA et al.: Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA 1995;273:1865; e Feasby T et al.: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1)S57.

[3] Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov.

Administration, o regime legal de "responsabilização estrita sobre o produto" (responsabilidade sem culpa) talvez não seja apropriado para ser aplicado quando ocorrem reações raras a imunobiológicos que tenham sido produzidos e administrados de acordo com as diretrizes governamentais.

IMUNIZAÇÕES RECOMENDADAS AOS ADULTOS VIAJANTES

Todos os adultos, viajantes ou não, devem ser imunizados com toxoide tetânico e também para poliomielite, sarampo (para os nascidos após 1956) e difteria. Além disso, todos os viajantes devem cumprir as exigências das autoridades dos países a serem visitados quanto à imunização. Tais exigências podem ser encontradas no *Health Information for International Travel*, documento que pode ser obtido junto ao *Superintendent of Documents, United States Government Printing Office, Washington*, DC 20402. Um *site* útil é http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/vaccinations.aspx. O *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* também oferece recomendações periodicamente atualizadas para viajantes internacionais (ver *Treatment Guideline from The Medical Letter,* 2006;4:25). As imunizações feitas em preparação para viagens devem ser documentadas em um Certificado Internacional de Imunização. ***Nota***: a vacinação contra varíola não é exigida para viagem a qualquer país.

REFERÊNCIAS

Ada G: Vaccines and vaccination. N Engl J Med 2001;345:1042.

Advice for travelers. Treat Guidel Med Lett 2009;7:83.

Avery RK: Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. Cleve Clin J Med 2001;68:337.

CDC Website: http://www.cdc.gov/vaccines/

Dennehy PH: Active immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin Micro Rev 2001;14:872.

Gardner P, Peter G: Vaccine recommendations: Challenges and controversies. Infect Dis Clin North Am 2001;15:1.

Gardner P et al.: Guidelines for quality standards for immunization. Clin Infect Dis 2002;35:503.

General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(2):1.

Hill DR et al.: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1499.

Keller MA, Stiehm ER: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev 2000;13:602.

Pickering LK et al.: Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:817.

Recommended adult immunization schedule—United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:1.

Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years—United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;58(51&52).

Índice

Nota: Os números das páginas em negrito indicam os locais onde o assunto é abordado mais extensamente. Os números seguidos de *f*, *t* ou *q* indicam que os termos podem ser encontrados em figuras, tabelas ou quadros, respectivamente.

A

Abacavir, 863*f*, **869**, 870*t*, **872**, 888
  interações medicamentosas com, 874*t*
Abandono do tabagismo
  antidepressivos no, 533
  auxiliares para
    ingredientes nos, 1122*t*
  vareniclina no, 110
Abatacepte, **643**, 656, **993**, 993*f*, 999
Abciximabe, 613, 617, 994, 999
Abdome, efeitos da intoxicação sobre o, 1029
Abiraterona, **710**, 738
Ablação com cateter de radiofrequência para arritmias cardíacas, 227
Aborto
  eicosanoides e, 324
Abscesso(s)
  amebiano hepático
    cloroquina para, 917
Absorção de fármacos. *Ver também fármacos específicos*
  como variável farmacocinética, 47-48
  efeitos da biodisponibilidade, 43
  em lactentes e crianças, 1044, 1044*t*
  mecanismos farmacocinéticos da, 1149
  no idoso, 1052
  percutânea, 1061, 1062*f*
Abstinência de substâncias, 567
Abstinência precipitada por antagonistas, 555
Acamprosato
  no tratamento do alcoolismo, 396
Ação dos fármacos
  antagonismo dos fármacos, 7-8, 20
  duração da, 8
  evolução da, **37-51**
  mecanismos de sinalização e, **21-29**
Ação de fármacos dependente do estado, 235, 236*f*
Ação dos fármacos dependente do uso, 235, 236*f*
Acarbose, 766
  para diabetes melito, 759
Acatisia tardia, 496
Acebutolol
  como fármaco anti-hipertensivo, 179
  preparações disponíveis, 167, 189, 249
Acetaldeído
  metabolismo do, 390-391, 390*f*
Acetato de ciproterona, 738
Acetato de desoxicorticosterona
  usos clínicos e dosagem do, 703*t*
Acetato de goserrelina, 677
Acetato de histrelina, 677
Acetato de leuprolida, 677
Acetato de levometadila, 562
Acetato de medroxiprogesterona, 725, 740
Acetato de megestrol, 723*t*, 740
Acetato de nafarrelina, 677
Acetato de noretindrona, 740
  propriedades do, 723*t*
Acetazolamida, 257, 269
  constantes de ionização da, 11*t*
  para epilepsia, **420**
Acetilação, 60*t*
Acetilcisteína
  como antídoto de intoxicação, 1033*t*
Acetilcolina (ACh), 99*f*, 124*f*, 467*f*, 112
  ativação dos receptores muscarínicos das células endoteliais pela, 103, 103*f*
  como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 369
  efeitos da, 92*t*
  em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 80*f*, 81*f*, 83*f*, 84*t*
  propriedades da, 99, 100*t*
Acetilcolinesterase (AChE), 84
Aciclovir, 863*f*, 888
  dose de, 865*t*
  para infecções por HSV e VZV, **862-864**, 863*f*, 864*f*
  parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para, 39*t*
  tópico, **1067**
Acidez gástrica
  diminuída
    inibidores da bomba de prótons e, 1089
Acidez intragástrica
  fármacos para redução da, **1081-1089**
Ácido(s). *Ver também tipos específicos*
  fraco(s)
    definido(s), 10
    ionização do(s), 10-12, 11*t*, 12*f*, 12*t*
  secreção de
    fisiologia do(s), **1081-1082**, 1082*f*
Ácido 5-acetilaminossalicílico, estrutura do, 1101*f*
Ácido acetilsalicílico, **638-640,** 655
  como agente antiplaquetário, 612
  constantes de ionização do, 11*t*
  durante a lactação, 1048*t*
  em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
  farmacocinética do, 39*t*, 638, 638*t*, 639*f*
  resistência ao, 613
  superdosagem de, **1034-1035**
Ácido aminocaproico, 604
  para distúrbios hemorrágicos, 604*f*, 618
Ácido aminolevulínico, **1076**

Ácido 5-aminossalicílico, (5-ASA)
compostos Azo, 1101-1102, 1101*f*
compostos de mesalazina (mesalamina), 1102, 1102*f*
dosagem do, 840*f*
efeitos colaterais do, 1102-1103
farmacocinética do, 1102
farmacodinâmica do, 1102
metabolismo do, 1101-1102, 1101*f*, 1102*f*
para doença inflamatória intestinal, **1101-1103**, 1101*f*, 1102*f*
para tuberculose, 840*t*, 844
química e formulações do, 1101-1102, 1101*f*
usos clínicos do, 1102
Ácido araquidônico, **313**, 314*f*-316*f*
liberação e metabolismo do, 313, 314*f*
metabolismo do
manipulação dietética do, **328**
Ácido azelaico
para acne, **1070-1071**
Ácido benzoico, 897
Ácido clavulânico, 801*f*
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético, 1008-1009
Ácido dimercaptossuccínico. *Ver* Succímer
Ácido dimercaptopropanossulfônico, **1023-1024**
Ácido etacrínico, 259*f*, 260
dosagem de, 259*t*
Ácido etilenodiaminotetracético. *Ver* Edetato de cálcio dissódico
Ácido fólico/folatos, 589*f*, 598, 958*f*
deficiência de
anemia devido à, 584*t*
para anemia, **588-590**, 589*f*
suplementação com, 589
Ácido γ-hidroxibutírico, uso abusivo do, 569*t*, 573, 574*f*
Ácido meclofenâmico, 637*f*
Ácido mefenâmico, 655
Ácido nalidíxico, 835*f*
Ácido nicotínico, 627-628. *Ver também* Niacina
Ácido *p*-aminobenzoico, (PABA), 832*f*
Ácido peracético, **896-897**
Ácido retinoico, derivados do,
para acne, **1069-1070**
Ácido salicílico, **1074-1075**
constantes de ionização do, 11*t*
estrutura do, 1074*f*
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do, 40*t*
Ácido salicilsalicílico, 656
Ácido tranexâmico
para distúrbios hemorrágicos, 616
Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, 1008-1009
estrutura do, 1009*f*
Ácido valproico/valproato, **418**, 427, 519
efeitos fetais do, 1043*t*
farmacocinética do, 40*t*, 418-419
para crises convulsivas, **418**
para transtorno bipolar, 517
Ácidos graxos
ômega 3, 633
Acidose com hiato aniônico
induzida por fármacos, 1030, 1030*t*
Acidose metabólica
hiperclorêmica
fármacos poupadores de potássio e, 263
inibidores da anidrase carbônica e, 257*t*, 258
hipopotassêmica
diuréticos de alça e, 257*t*, 260
Acinesia
de final de dose, 487
Acitretina
para psoríase, **1071**
Ações bloqueadoras da serotonina
dos antagonistas dos receptores H_1, 278-279
Ações bloqueadoras dos adrenorreceptores, 279
dos antagonistas dos receptores H_1, 278
Ações dos receptores anticolinérgicos
antagonistas dos receptores H_1, 278
Ações farmacológicas maternas
durante a gravidez, 1040
Ações teratogênicas de fármacos
durante a gravidez, 1041-1043, 1041*f*, 1042*t*-1043*t*
Acônito
riscos associados ao, 1127*t*
Acoplamento receptor-efetor
receptores de reserva e, 16-18, 17*f*
Acromegalia, 665
agonistas da dopamina para, 673
ACTH. *Ver também* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 697
Açúcar(es)
não absorvível(eis)
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Acúmulo de fármacos, 42-43, 42*f*
Adalimumabe, **647-648**, 647*f*, 992
para doença intestinal inflamatória, 1104-1106, 1105*t*
para psoríase, **1072**
preparações disponíveis, 656, 999, 1112
Adapaleno
para acne, 1070
Adefovir, 863*f*, 888
para infecção por HBV, 883*t*, **884**
Adenosina
ações sobre a membrana, 238*t*
efeitos inibitórios da, 92*t*
no transporte tubular renal, 256
para arritmias cardíacas, **245-246**
propriedades farmacológicas da, 238*t*
Adesão ao tratamento
em fármacos de prescrição, **1143-1144**
nos estudos clínicos, 73
Adesivo transdérmico
analgésico opioide, 554
ADH. *Ver também* Hormônio antidiurético (ADH), 264
ADI. *Ver também* Ingestão diária aceitável (ADI), 100
Adicção
defeitos dos níveis de dopamina, **565-566**, 567*f*, 569*f*, 569*t*
definida, 565
farmacologia clínica da, **578**
hipótese dopaminérgica da, 568*q*
modelos animais de, 566
plasticidade sináptica e, 571*q*
Adrenalina, 148, 355
Ver também Epinefrina
Adrenocorticosteroides, **697-709**. *Ver também fármacos específicos*
ACTH vs., 707
corticosteroides sintéticos, **703-708**
mineralocorticoides, **708-709**
Adrenomedulina, **308**
Adrenoceptor(es), 87, 89*t*
α, 87, 89*t*
antagonistas dos, 189
como fármacos anti-hipertensivos, 180
α_1, antagonistas dos, 189
agonistas do(s), **129-149**. *Ver também* Fármacos simpatomiméticos
antagonistas do(s), **151-168**
antagonistas dos receptores α, **151-157**

antagonistas dos receptores β, 157. *Ver também* Receptores β, antagonistas dos
farmacologia básica dos, **157-161**
como fármacos anti-hipertensivos, **178**
β. *Ver também* Receptores β-adrenérgicos
Agamaglobulinemia ligada ao X, 984-985
Agentes adrenocorticais
antagonistas dos, **709-711**. *Ver também fármacos específicos*
estruturas dos, 709*f*
Agentes alquilantes. *Ver também fármacos específicos*
efeitos colaterais dos, 955, 955*f*, 956*t*
para câncer, **953-958**
Agentes anabólicos proteicos
estrogênios e esteroides anabólicos como, 736
Agentes biológicos
para psoríase, **1071-1072**
Agentes bloqueadores dos neurônios adrenérgicos, 177
como fármacos anti-hipertensivos, 175*t*, **177-178**
Agentes queratolíticos, **1074-1076**
Agomelatina, 283
Agonista(s), 6-8, 7*f*, 8*f*
definição, 4
inibidores da molécula de ligação, 6
integral(is), 7, 8*f*, 19, 20*f*
inverso(s), 8, 8*f*
ligação ao receptor
curvas de concentração-efeito e, 16, 17*f*
opioides com, 552
parcial(is), 6-7, 8*f*, 19-20, 20*f*
receptores na mediação do(s), 15
Agonista $GABA_A$, 477
Agonistas α_2-seletivos, **141**
Agonistas β-seletivos, 133*t*, **141**
Agonistas 5-HT, 292
Agonistas $5\text{-HT}_{1D/1B}$
para enxaqueca, 285-286, 285*f*
Agonistas da dopamina, **143-144**, **488-490**, **672-673**
para parkinsonismo, **488-490**, 488*f*
Agonistas da guanilatociclase C
no tratamento da constipação intestinal, **1094**
Agonistas da serotonina, 284-285
Agonistas da vasopressina, 678
Agonistas do receptor de polipeptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1), 745
para diabetes melito, **761-762**, 766
Agonistas dos receptores 5-HT_4, 1092
no tratamento da constipação intestinal, **1094**
para síndrome do intestino irritável, **1095-1097**
Agonistas dos receptores da melatonina, 292
Agonistas totais, 19, 20*f*
Agonistas inversos, 8, 8*f*
Agonistas muscarínicos, **100-110**
Agonistas opioides
para diarreia, **1094-1095**
Agonistas parciais, 19-20, 20*f*
Água superoxidada
como antisséptico/desinfetante, **896**
Aids, 985. *Ver também* HIV
fármacos antimicrobianos em pacientes com, 909
fármacos antirretrovirais, 869
AINEs. *Ver também* Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 1153
Albendazol, 937
contraindicações, 939
efeitos colaterais do, 939
farmacologia do, 937
para infecções helmínticas, **937-939**, 938*t*
precauções com, 939
usos clínicos do, 938-939
Albumina
concentração de
em medidas de concentrações de fármacos, 49
Alça de Henle
locais de ação da, 252*t*
no transporte tubular renal, 252*t*, 253-254, 254*f*
Alcalinização da urina
inibidores da anidrase carbônica para, 257, 257*t*
Alcaloide(s)
da beladona, 127
da vinca
para câncer, **962-964**, 963*t*
do esporão do centeio (*ergot*), **287-290**
Alcalose metabólica hipopotassêmica
diuréticos tiazídicos e, 261
Alcalose metabólica
hipopotassêmica
diuréticos tiazídicos e, 261
inibidores da anidrase carbônica para, 257, 257*t*
Álcool(is), **389-401**. *Ver também* Etanol
benzílico, **1068**
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, **894**
duração de ação do(s), 106*t*
em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
estudos em animais, 396
farmacologia clínica do(s), **395-397**
interações medicamentosas com, 395, 1150*t*
neurotoxicidade do(s), 393
tolerância ao(s), 393
uso abusivo de. *Ver também* Uso abusivo de álcool; Alcoolismo
usos terapêuticos do(s), 106*t*
Álcool benzílico, **1068**
Álcool isopropílico
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, **894**
Alcoolismo
prevalência do, 389
tratamento do, **396-397**
Aldeídos
como antissépticos/desinfetantes, 893*t*, **896**
Aldicarb
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Aldosterona, 697, **708**
antagonistas da, 225
locais de ação da, 252*f*
Aldosteronismo
corticosteroides sintéticos para, 704-705
Aldrin
classificação de toxicidade do, 1006*t*
Alefacepte, **993**
para psoríase, **1071**
Alendronato
para osteoporose, 775, 783
Alendronato sódico, 786
Alentuzumabe, 991
α-agonistas
para glaucoma de ângulo aberto, 161*t*
α-coriogonadotropina, 667
preparações disponíveis, 678
α-darbepoietina, 598
α-epoietina, 598
α-lutropina, 667, 678
α-peginterferona 2a
para infecção por HBV, 883*t*
preparações disponíveis, 889, 999
α-peginterferona 2b
para infecção por HBV, 883*t*
preparações disponíveis, 889, 999

α-tireotropina, 678*t*
α_2-antagonistas
aplicações dos, 157
Alfentanila, 557
farmacocinética da, 545*t*
Alfuzosina, 155
Alho, **1128-1129**
Alilaminas
tópicas, **856**, **1065**
Alisquireno, 300
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Alitretinoína, 1077
usos dermatológicos da, 1078*t*
Almotriptana
farmacocinética da, 286*t*
Aloe
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Alopurinol, **653-654**, 962*f*
constantes de ionização, 11*t*
interações medicamentosas com, 654, 1150*t*
para angina de peito, 206
Alossetrona
para síndrome do intestino irritável, 1096
Alprazolam
depuração hepática do
dosagem do, 383*t*
efeitos do envelhecimento sobre o, 1052*t*
para tremores, 494
propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Alprenolol
constantes de ionização, 11*t*
Alprostadil, 315, 326
para disfunção erétil, 199*q*
Alquilamina(s), 279*t*
Alquilsulfonato, 954*f*
Alteplase recombinante, 617
Alteplase
farmacologia da, 612
Altretamina
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Alumínio
como antiácido, 1083
Alumínio, hidróxido/Magnésio, hidróxido, 1111
Alvimopan, 560
no tratamento da constipação intestinal, 1094
preparações disponíveis, 562, 1112
Alvo mamífero da rapamicina (mTOR), inibidores, 985*t*, **986-987**
Amantadina
para *influenza*, **887**
para parkinsonismo, **491**
Ambenônio
duração de ação do, 106*t*
usos terapêuticos do, 106*t*
Ambrissentana, 305
Amebíase
fármacos usados para, **927-930**, 928*t*, 929*f*
tipos de, 927
Amicacina, **826**
dosagem de, 840*t*
para tuberculose, 840*t*, 844
parâmetros farmacocinéticos da, 39*t*
Amida(s), anestésicos locais, estrutura da(s), 451*t*
Amilina, 743, **763**
Amilorida, **261-263**
constantes de ionização da, 11*t*
Amina(s)
biogênica(s), 30
fármacos que se ligam a transportadores de uso abusivo de, **576-578**, 577*f*
primária(s), secundária(s), etc., 11
Amina(s) primária(s), 11
Amina(s) secundária(s), 11
Amina(s) terciária(s), 11
Amina(s) quaternária(s), 11
Aminoácidos
como neurotransmissores do SNC, 366-369, 366*t*-367*t*, 368*f*
Aminocarb
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Aminofenol *p*-terciário, 895
Aminofilina
para asma, 345
Aminoglicosídeos, **821-827**
Aminoglutetimida, **709-710**
Aminopenicilinas
usos clínicos das, 796
Aminopterina
efeitos fetais da, 1042*t*
4-Aminoquinolonas, 918*f*
Aminossalicilato(s)
para doença inflamatória intestinal. *Ver* Ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)
Amiodarona
constantes de ionização da, 11*t*
interações medicamentosas com, 610*t*
para arritmias cardíacas, **242-243**
tireotoxicose devido a, 693-694
Amitriptilina
dosagem da, 535*t*
farmacocinética da, 529*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
Amnésia
anestesia e, 435
Amobarbital, 387
Amodiaquina
para malária, 920
usos clínicos da, 917*f*
Amolecedores do material fecal, **1093**
Amoxapina, 528*f*, 539
farmacologia da, 527-530, 530*t*
Amoxicilina
dosagem da, 795*t*
parâmetros farmacocinéticos da, 39*t*
Amoxicilina/clavulanato de potássio, 795*t*, 807
Ampicilina
absorção oral da,
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
parâmetros farmacocinéticos da, 39*t*
usos clínicos da, 796
Ampicilina/sulbactam sódico, 807
Anacinra, 996, 999
Anafilaxia
fármacos simpatomiméticos para, 145
Analgesia/analgésicos
controlada pelo paciente, 554
ingredientes nos, 1119*t*
no idoso, 1054
opioides, **446**, **543-654**. *Ver também* Analgésicos opioides
Analgesia controlada pelo paciente (ACP), 544
Analgésicos da fenileptilamina
agonistas leves a moderados, 558
fortes, 556
Analgésicos fenantrênicos
agonistas leves a moderados, 558
com ações mistas nos receptores, 558-559
fortes, **556-557**
Analgésicos fenilpiperidinas
fortes, 557
leves a moderados, 558
Analgésicos opioides, 446, **543-564**, 656*t*, 549-550, 553. *Ver também fármacos específicos*
ações supraespinais dos, 548

antitussígenos, **559**
classificação dos, 543, 544*t*
com ações agonistas e antagonistas
efeitos dos, 552
contraindicações, 556
dependência de, 549, 551*t*, 555
efeitos sobre o SNC, 549-551, 551*t*
fármacos específicos, **556-560**
farmacologia básica dos, **543-552**
farmacologia clínica dos, **552-560**
fontes de, 543
locais de ação dos, 548, 548*f*
mecanismos de ação dos, 546-549, 547*f*-549*f*
tolerância aos, 549, 551*t*, 554-555
toxicidade dos, 554-556, 554*t*
Análogos da amilina, 766
para diabetes melito, **760**
Análogos da desoxicitidina
para câncer, **960-961**
Análogos da platina
para câncer, **957-958**
Análogos da purina
para doença inflamatória intestinal, **1103-1104**
Análogos da somatostatina, 665-666, 665*f*
Análogos das prostaglandinas
para doenças ácido-pépticas, **1090**
Anastrozol, 733, 740
Androgênio(s), 726, **734-737**. *Ver também* Testosterona
efeitos fetais do(s), 1042*t*
suprarrenal(is), **709**
Anemia(s). *Ver também tipos específicos*
agentes usados na(s), **581-599**. *Ver também fármacos específicos*
ácido fólico/folatos, **588-590**, 589*f*
ferro, **582-586**
vitamina B_{12}, 584*t*, **586-588**
androgênios na(s), 736
definição, 582
ferropriva
tratamento da(s), 585-586, 586*t*
microcítica hipocrômica, 582
nutricional
características da(s), 584, 584*t*
perniciosa, 588
Anestesia/anestésicos
analgésicos opioides na, 553-554
antagonistas do receptor H_1 na, 279
cuidados monitorados, 429, 430
fármacos bloqueadores neuromusculares com, 475
fármacos sedativo-hipnóticos como, 380
geral(is), **429-447**. *Ver também fármacos específicos e* Anestésicos orais
inalados, **430-438**. *Ver também* Anestésicos inalados
intravenosos, **438-446**. *Ver também fármacos específicos e* Anestésicos intravenosos
locais de ação de, 435
local(is), **449-464**. *Ver também fármacos específicos e* Anestesia/anestésicos locais
medicação antes da clonidina, 146
Anestesia balanceada, 429, 438
Anestesia local/anestésicos locais, **449-464**. *Ver também fármacos específicos*
antagonistas do receptor H_1 na, 279
em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
fármacos bloqueadores neuromusculares com, 475
fatores neuronais que afetam a, 455
sintomas neurológicos transitórios da, 459
Anestésicos gerais, **429-447**. *Ver também fármacos específicos*
inalatórios, **430-438**
intravenosos, **438-446**
mecanismo de ação dos, **429-430**
na prática clínica atual, 446
Anestésicos inalatórios, **430-438**. *Ver também fármacos específicos*
Anestésicos intravenosos, **438-446**. *Ver também fármacos específicos*
propriedades farmacológicas dos, 439*t*
Anfetaminas
constantes de ionização das, 11*t*
efeitos das, 136*f*, **142**
efeitos fetais das, 1042*t*
overdose de, **1032-1034**
uso abusivo de, 569*t*, 576-577, 577*f*
Anfotericina
parâmetros farmacocinéticos da, 39*t*
usos clínicos da, 934
Anfotericina B, 850*f*, 858
para infecções sistêmicas, **849-852**
tópica, **1066**
Angina clássica, 193
Angina de esforço, 193
efeitos dos nitratos sobre a, 200
farmacologia clínica da, 206-207, 206*f*, 207*t*
Angina de peito
fármacos usados para. *Ver também fármacos específicos*
farmacologia dos, **193-208**
vasodilatadores, **193-210**. *Ver também fármacos específicos*
Angina de Prinzmetal, 193
Angina instável, 193
efeitos dos nitratos na, 200
farmacologia clínica da, 206
Angina variante, 193
diagnóstico da
alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) na, 290
efeitos do nitrato na, 200
Angina vasoespástica, 193
farmacologia clínica da, 207
Angiotensina I, 296*f*, 297
Angiotensina II
ações da, **298**
efeitos excitatórios da, 92*t*
Angiotensina, **295-300**
fármacos bloqueadores da produção ou ação da, 174
inibidores da
como fármacos anti-hipertensivos, **183-185**
mecanismo e locais de ação dos, 183-184
Angiotensinase, 298
Angiotensinogênio, 296*f*, 297
Anidulafungina, 855, 858
Ânion(s)
superdosagem de
diuréticos de alça para, 259
Anisindiona, 617
Anistreplase, 612
Anlodipino
farmacocinética/dosagem do, 175*t*
farmacologia clínica do, 202*t*
usos clínicos do, 205
Ansiedade de desempenho
antagonistas dos receptores β para, 164
Antagonismo
entre fármacos antimicrobianos, 910
fármaco
mecanismos do, 20
fisiológico, 20
neutro, 8
Antagonista(s), 6, 8*f*
competitivo(s), 18-19, 18*f*
de adrenoceptor, **151-168**. *Ver também* Adrenoceptor(es), antagonista de

definição, 4
fármacos que atuam como, 15-16
irreversível(is), 18*f*, 19
opioides com, 552
puro(s), 15-16
químico(s), 20
definição, 4
receptores na mediação de, 15
Antagonistas 5-HT_2, 286, **526-531**, 539
efeitos colaterais dos, 536
Antagonistas da oxitocina, **674**
Antagonistas da prolactina
preparações disponíveis, 678
Antagonistas da purina
para câncer, **961-962**
Antagonistas da serotonina, **286**
Antagonistas da vasopressina, **303**, **675**, 678
Antagonistas das gonadotropinas, 677
Antagonistas de histamina, **277**. *Ver também tipos específicos*
Antagonistas de *N*-Metil-D-aspartato glutamato
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Antagonistas do fator de necrose tumoral α (TNF-α), **647-649**, 647*f*. *Ver também fármacos específicos*
para psoríase, **1071-1072**
Antagonistas do folato, 918*f*
Antagonistas do hormônio do crescimento, **665-666**, 665*f*, 677
Antagonistas dos benzodiazepínicos, **382**
Antagonistas dos colinoceptores, **115-128**
fármacos bloqueadores dos receptores muscarínicos, **115-120**. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos
fármacos bloqueadores ganglionares, **124-125**
Antagonistas dos leucotrienos
para asma, **352**
Antagonistas dos receptores 5-HT_3, 1092-1098, 1111
Antagonistas dos receptores A_1 de adenosina, **258**
Antagonistas dos receptores de GLP-1. *Ver também* Antagonistas dos receptores de polipeptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1)
para diabetes melito, 760-761, 766
Antagonistas dos receptores de histamina, **277-281**.
Ver também antagonistas específicos como, p. ex., antagonistas dos receptores H_1
Antagonistas dos receptores de neurocininas
para náuseas e vômitos, **1099-1100**
Antagonistas dos receptores de serotonina, **286-287**
Antagonistas dos receptores H_1, 277-280, 279*t*
para náuseas e vômitos, 1100
Antagonistas dos receptores H_2, 281, 292
ações bloqueadoras da serotonina dos, 279
para doença ácido-péptica, 1083-1085, 1083*t*, 1084*f*
Antagonistas dos receptores H_3, 281
Antagonistas dos receptores H_4, 281
Antagonistas dos receptores opioides
no tratamento da constipação intestinal, **1094**
Antagonistas dos receptores α, **151-157**
Antagonistas dos receptores β
fármacos específicos, 159*t*, 161-162
farmacologia básica dos, **157-161**
farmacologia clínica dos, **162-164**, 163*f*
interações medicamentosas com, 1153*t*
para hemorragia de varizes, **1108**
Antagonistas H_2
ingredientes nos, 1118*t*
Antagonistas muscarínicos, 115, 124
para asma, **351**
Antagonistas opioides, **559-560**, 562
Antagonistas químicos, 20
definição, 4
Antiácidos
interações medicamentosas com, 1150*t*
para doenças ácido-pépticas, **1082-1083**
Antiandrogênios, **737-739**
inibidores da síntese de esteroides, 737
inibidores dos receptores de, 738-739
Antibióticos. *Ver também fármacos específicos e* Fármacos antimicrobianos
Antibióticos antitumorais
para câncer, **965-966**
Anticoagulantes, **601-618**. *Ver também fármacos específicos*
cumarínicos, **608-611**
inibidores diretos da trombina, **607-608**
inibidores diretos orais do fator Xa, **607**
inibidores indiretos da trombina, **604-607**, 605*f*
orais
interações medicamentosas com, 1151*t*-1152*t*
varfarina, **608-611**
Anticonvulsivantes
fármacos sedativo-hipnóticos como, 381
Anticonvulsivantes, **403-427**. *Ver também fármacos específicos*
Anticorpo, 978
antiamiloide
para doença de Alzheimer, 1055*t*
antitimócito, **989-990**
digitálicos, 224
digoxina
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
funções do, 981, 982*f*
imunossupressor, **989-991**
monoclonal. *Ver também* Anticorpos monoclonais (MABs)
Anticorpo contra digitálicos, 225
Anticorpos antidigoxina, como antídoto para intoxicação, 1033*t*
Anticorpos antilinfocíticos, **989-990**
Anticorpos monoclonais (MABs), **991-994**, 993*f*
ações dos, 993, 993*f*
anti-IgE
para asma, 350, **352**
antitumorais, **991-992**
como fármacos imunossupressores e anti-inflamatórios, **992-994**, 993*f*
descrição, 989-990
para administração de isótopos a tumores, **992**
Antidepressivo(s), **521-541**. *Ver também fármacos específicos*
heterocíclico(s)
interações medicamentosas com, 1152*t*
interações medicamentosas com, 536-537, 537*t*, 1152*t*
IRSNs. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs)

ISRSs. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)
no idoso, 1054
overdose de, 536, **1034**
quadro de resumo, 538
subgrupos de, 525-528, 526*f*-528*f*
tetracíclicos. *Ver também* Antidepressivos tetracíclicos
tricíclicos. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos (ATCs)
unicíclicos. *Ver também* Antidepressivos unicíclicos
Antidepressivos tetracíclicos
dosagem dos, 535*t*
farmacocinética dos, 529-530, 529*t*
farmacodinâmica dos, 530*t*, 531
interações medicamentosas com, 537
Antidepressivos tricíclicos (ATCs), **526**, **527*f***, 539
dosagem dos, 535*t*
efeitos colaterais dos, 535
efeitos fetais dos, 1042*t*
farmacodinâmica dos, 530*t*, 531
interações medicamentosas com, 536-537, 1152*t*
overdose dos, **1034**
Antidepressivos unicíclicos
dosagem dos, 535*t*
efeitos dos, 531, 536
química dos, 527, 528*f*
Antidiarreicos, **1094-1095**. *Ver também fármacos específicos*
ingredientes nos, 1119*t*
Antieméticos, **1097-1100**. *Ver também fármacos específicos*
antagonistas do receptor 5-HT_3, **1097-1098**
antagonistas do receptor de neurocinina, **1099-1100**
benzamidas substituídas, **1100**
fenotiazinas, **1100**
fisiopatologia dos, 1097-1098, 1098*f*
Antiepilépticos, fármacos (FAEs), **403-427**. *Ver também* Anticonvulsivantes
Antiespasmódicos
para síndrome do intestino irritável, **1096**
Antifolatos, **831-834**, **958-960**, 959*t*. *Ver também fármacos específicos*
para câncer, **958-960**, 959*t*
Antifúngicos, **849-859**, **1065-1067**. *Ver também fármacos específicos e indicações*
indicações medicamentosas com, 1152*t*
preparações vaginais
ingredientes nas, 1120*t*
tópicos, **856**, **1065-1066**
ingredientes nos, 1120*t*
Anti-helmínticos
farmacologia clínica dos, **937-947**
ingredientes nos, 1119*t*
Anti-hipertensivos, **169-191**. *Ver também fármacos específicos*
no idoso, 1056
Anti-histamínicos de piperazina, 279*t*
Anti-histamínicos de piperidina, 279*t*
Anti-histamínicos. *Ver também* Antagonistas dos receptores H_1; antagonistas dos receptores H_2
preparações disponíveis, 292
produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
usos dermatológicos dos, 1078*t*
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), **636-643**, **1076**. *Ver também fármacos específicos*
interações medicamentosas com, 1159*t*
no idoso, 1057
para doença de Alzheimer, 1055*t*
úlceras devido a
inibidores da bomba de prótons para, 1088
Anti-inflamatórios, **1072-1074**. *Ver também fármacos específicos*
antimicrobianos, **1056-1057**
MABs como, **992-994**, 993*f*
tópicos
ingredientes nos, 1120*t*
Antilipídeos
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Antimaláricos, **915-927**. *Ver também fármacos específicos*
usos dermatológicos dos, 1078*t*
Antimetabólitos. *Ver também fármacos específicos* para câncer, **958-962**
Antimicobacterianos, **839-848**
para hanseníase, **845-846**
para tuberculose **839-845**. *Ver também fármacos específicos e* Tuberculose, fármacos usados para
Antimicrobianos, **891-899**. *Ver também fármacos específicos*
combinações de, **909-910**
bacteriostáticos vs. bactericidas, 907, 907*t*
fármacos bloqueadores neuromusculares com, 475
introdução aos, 789
no idoso, **1056**
para acne, **1064-1065**
para malária, **926-927**
profilaxia com, **910-913**, 911*t*, 912*t*
tópicos
toxicidade dos
tratamento da, **908-909**, 908*t*
usos clínicos dos, **901-913**
Antimuscarínicos, **115-124**
intoxicação por
fármacos colinomiméticos no tratamento da, 108
para parkinsonismo, **491-492**
usos clínicos dos, 347, 492
Antineoplásicos, fármacos, **1077**
Antioxidantes
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Antipiréticos
ingredientes nos, 1119*t*
Antiplaquetários, fármacos
farmacologia básica dos, **612-614**
Antiprotozoários, **914-936**. *Ver também fármacos específicos e indicações*
Antipruríticos, **1076-1077**
Antipsicóticos da piperazina
vantagens e desvantagens dos, 509*t*
Antipsicóticos da tienobenzodiazepina
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade dos, 505*t*
vantagens e desvantagens dos, 509*t*
Antipsicóticos do tioxanteno, 503*f*, 504
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade dos, 505*t*
vantagens e desvantagens dos, 509*t*
Antipsicóticos, **501-520**. *Ver também fármacos específicos*
no idoso, 1054
overdose de, 513, 517, **1034**
Antirretrovirais, **869-882**. *Ver também fármacos específicos e indicações*
Antisseborreicos, **1077**, 1077*t*
ingredientes nos, 1120*t*

Antissepsia, 89*t*
Antissépticos urinários, **892-893**
Antissépticos, **896-897**
Antitireoidianos, **681-696**. *Ver também fármacos específicos*
Antitricogênicos, **1076**
Antitrombina, 603-604
Antitrombina III, 617
Antitussígenos, **559**
  ingredientes nos, 1121*t*
Antivirais, **861-890**. *Ver também fármacos específicos e indicações*
  agentes anti-influenza, **886-887**
  para infecções pelo HBV e HCV, **882-886**
  para infecções pelo HSV e VZV, **862-866**
  para infecções por CMV, **866-869**
  tópicos, **1067**
Antraciclinas
  para câncer, **965-966**
Apixabana, 607
Apolipoproteína (apo) B-100, 619
Apomorfina
  para parkinsonismo, **491**
Apraclonidina
  para distúrbios oftálmicos, 145
  preparações disponíveis, 148
Aprendizagem mal-adaptativa
  adicção, **568-571**
Aprepitanto
  para náuseas e vômitos, 1099
Aprotinina
  para distúrbios hemorrágicos, 617
Aquaréticos, **263-265**
Arcitumomabe, 992
Arco reflexo de estiramento
  estruturas envolvidas no, 476, 477*f*
Área de superfície
  como fator na dosagem de fármacos em lactentes e crianças, 1047, 1049, 1049*t*
Área sob a curva (ASC), 41
Área tegmental ventral (VTA), 566
Arformoterol, 355
Argatrobana, 608, 617
Arginina vasopressina, 673*f*
Aripiprazol, 504*f*, **509-510**, 519
Arrestina(s), 133-134
Arritmia(s), **227-250**.
  álcool e, 394
Arritmias cardíacas
  antagonistas dos receptores β para, 162, 163*f*
  fármacos usados para, **227-250**. *Ver também* Fármacos antiarrítmicos
  mecanismos das,
    distúrbios da condução de impulsos, 234-235, 234*f*-236*f*
    distúrbios da formação de impulsos, 233*f*,
  terapia não farmacológica das, 228
Arsênico, 1014*t*, **1017-1019**
Artemeter, 920
Artemeter/lumefantrina, 935
Artemisinina(s), 919*t*, **920-921**
Artesunato, 920
Articaína, 451*t*, **459-460**, 463
Artrite reumatoide
  eicosanoides e, 328
5-ASA. *Ver também* Ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)
Asbesto
  como poluente ambiental, **1011**
ASC (área sob a curva), 41
Ascaridíase
  albendazol para, 938-939
Asenapina, 519
Asma
  aguda
    tratamento da, **353**
  fármacos usados para, **339-357**. *Ver também fármacos específicos*
    simpatomiméticos, 144, **341-344**, 343*f*
Asparaginase
  para câncer, **967-969**
Assistentes de médicos
  autoridade para prescrever, 1144-1145, 1144*t*
Atazanavir, 870*t*, **878**
  interações medicamentosas com, 874*t*
ATCs. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos (ATCs)
Atenolol, 158*f*, **157-163**, 167, 189
  como fármaco anti-hipertensivo, 175*t*, 179
  parâmetros farmacocinéticos do, 39*t*
Atetose, 483, 495
Ativador dos canais de cloreto
  no tratamento da constipação intestinal, **1094**
  para síndrome do intestino irritável, **1096-1097**
Ativadores do plasminogênio tecidual (t-PAs), 604, 604*f*
  farmacologia dos, 612
Atividade constitutiva, 7
Atividade elétrica da membrana
  bases iônicas da, 227-230, 229*f*
Atletas
  uso abusivo de androgênios e esteroides anabólicos em, 736
Atomoxetina
  efeitos dos fármacos simpatomiméticos, 143
Atorvastatina, 633
Atovaquona, 918*f*, 935
  para malária, **924-925**
Atovaquona-proguanila
  usos clínicos de, 917*t*
ATP
  efeitos inibitórios do, 92*t*
Atracúrio
  farmacologia do, 467-468, 470*t*
Atropina
  como antídoto na intoxicação, 1033*t*
  constantes de ionização da, 11*t*
  farmacologia da, **115-124**
  preparações disponíveis, 127, 1111
Aumento dos leucócitos pós-antibióticos, 907
Auranofina, 656
Aurotioglicose, 656
Autacoide(s), 273
  renal(is)
    no transporte tubular renal, 255-256
Autoclave, 897
Autoimunidade, **983-984**
Automatismos, 421
Autorreceptor(es), 92, 92*t*
Auxiliares do sono
  ingredientes em, 1122*t*
Auxiliares para perda de peso
  ingredientes nos, 1122*t*
Azatioprina, **643-644**
  como fármaco imunossupressor, 985*t*, **988**
  efeitos colaterais da, 644, 1104
  indicações para, 644
  interações medicamentosas com, 1104
  mecanismo de ação da, 643, 1103
  para doença inflamatória intestinal, **1103-1104**
  usos clínicos da, 1103
Azelastina, 292
Azilsartano, 190
Azinfos-metil
  classificação de toxicidade do, 1007*t*
Azitromicina, **814**, 819
Azol(is)
  para infecções sistêmicas, **853-855**. *Ver também fármacos específicos*
  tópico(s), **856**, **1065-66**

Aztreonam, 801, 807
Azul da Prússia, **1024**
  indicações e toxicidade do, 1024
  preparações disponíveis, 1025

B

B-100, 620
B-48, 620
Babesiose
  quinina para, 922
Bacitracina, **805**
  tópica, **1063**
Baclofeno, **477**, *477f*, *478f*, 481
  no tratamento da adicção, 578
Baixa estatura
  hormônio do crescimento para crianças com, 662-663, 663*t*
  idiopática
    hormônio do crescimento para, 663, 663*t*
Balantidium coli
  fármacos usados para, 931*t*
Balismo, 495
Balsalazida sódica, 1101*f*
Balsalazida, 1112
Barbitúrico(s), **377**, 387, **441**
  bioquímica do(s), 373-374
  biotransformação do(s), 377
  como anestésico(s) intravenoso(s), **441-442**
  depuração hepática
    efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
  dose de, 442
  efeitos fetais do(s), 1042*t*
  interações medicamentosas com, 1154*t*
  neurofarmacologia do(s), 379
  tolerância e dependência do(s), 381
  uso abusivo de, 575
  usos clínicos do(s), 442
Barbitúrico, núcleo do, 375*f*
Barorreceptor renal
  na liberação de renina, 296, 297*f*
Barorreflexo
  postural, 171, 171*f*
Base(s)
  fraca(s)
    ionização da(s), 10-12, 11*t*, 12*f*, 12*t*
Basiliximabe, **993**, 999
BCHE, 65
Becaplermina
  usos dermatológicos da, 1078*t*
Beclometasona, 355
Benazepril
  farmacocinética/dosagem, 175*t*
  preparações disponíveis, 190, 224
Bendamustina
  aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
  para câncer, 957
Bendroflumetiazida, 269
  dose de, 261*t*
Benzalcônio, 898
Benzamidas substituídas
  para náuseas e vômitos, **1100**
Benzatropina, 117*f*, 492*t*, 498
Benzeno
  exposição tóxica ao, 1005-1006
  TLVs do, 1004*t*
Benzisoxazol
  efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade do
  vantagens e desvantagens do, 505*t*
Benznidazol, usos clínicos do, 934
Benzocaína, 451*t*, **460**, 463
Benzodiazepínico(s), **373-387**
  agonistas inversos do(s), 379
  como anestésico(s) intravenoso(s), **442-43**
  dose de, 443
  farmacodinâmica do(s), 378-381, 378*f*, 442
  para epilepsia, **419-420**
  para náuseas e vômitos, **1100**
  para uso abusivo de álcool, 575
  uso abusivo de, 569*t*, 575
  usos clínicos do(s), 443
Benzomorfanos
  ações mistas em receptores, 559
Berílio
  como poluente ambiental, 1011
Betaepoeitina, 598
Betametasona
  usos clínicos e dosagem, 703*t*
Betanecol, 99*f*, 112
  propriedades do, 99, 100*t*
Betaxolol, 159*t*, 161, 166, 189
  como fármaco anti-hipertensivo, 180
Bevacizumabe, 991, 999
  aplicações clínicas e toxicidades do, 967*t*
  para câncer, **968**
Bexaroteno, 1077
  usos dermatológicos do, 1078*t*
Bicalutamida, 739, 740
Bicarbonato
  como antídoto para intoxicação, 1033*t*
Bicarbonato de sódio
  como antiácido, 1083
Bifenil(is)
  coplanar, 1010
  policlorado(s)
    como poluentes ambientais, **1010**
Bifosfonatos
  na homeostasia do mineral ósseo, **776**
Biguanidas,
  para diabetes melito, **757**
Bimatoprosta, para glaucoma, 328, 1077
Bioacumulação
  definição, 1003*q*
Biodisponibilidade, 39*t*-40*t*, 43-44, 43*f*, 43*t*. *Ver também fármacos específicos*
  absorção e, 43, 43*f*, 44
  definição, 43
  eliminação de primeira passagem e, 43-44
Biomagnificação
  definição, 1003*q*
Biotransformação de fármacos, **53-58**. *Ver também* Metabolismo de fármaco; Metabolismo
  reações de fase I, 53-54, 54*f*
  reações de fase II, 54, 54*f*, 59-60, 59*f*, 60*t*
Biperideno, para parkinsonismo, 492*t*
Biperidina, 498
Bipiridinas, no tratamento da insuficiência cardíaca, **218**
Bisacodil, 1112
Bisoprolol
  como fármaco anti-hipertensivo, 179
  preparações disponíveis, 167, 189, 225
  propriedades do, 159*t*
Bitionol
  para infecções helmíticas, 938*t*, **939**
Bitolterol, 355
Bivalirudina, 607-608, 617
Bleomicina
  aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
  para câncer, **966**
β-Bloqueadores. *Ver* Receptor(es) β-adrenérgico(s), antagonistas do(s)
Bloqueadores das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares, 189

Bloqueadores dos canais de cálcio. *Ver também fármacos específicos*
como fármaco anti-hipertensivo, **183**
interações medicamentosas com, 1155*t*
no controle da contração do músculo liso, 194, 195*f*
para angina de peito, **201-205**
para arritmias cardíacas, **245**
superdosagem dos, 1035
Bloqueadores dos canais de sódio, **238-242**. *Ver também fármacos específicos*
preparações disponíveis, 209, 249
Bloqueadores dos canais iônicos
no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, **221**
Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), 299-300
como fármacos anti-hipertensivos, **185**
no tratamento da insuficiência cardíaca, **219**, **220**
Bloqueadores dos receptores de histamina H_2, 1111
Boca
efeitos da intoxicação sobre a, 1029
Boceprevir
para infecção pelo HIV, 886
Bócio(s)
atóxico(s), **694**
multinodular(es) tóxico(s), **692**
uninodular(es) tóxico(s), **692**
Bombas de insulina, 750
Borragem
riscos associados à, 1127*t*
Bortezomibe
para mieloma múltiplo, 971
Bosentana, 305, 305*f*, 225
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Botulismo
imunização passiva para, 1168*t*
BRAs. *Ver também* Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs)
Brimonidina, para distúrbios oftálmicos, 145, 148
Brinzolamida, 269
Brometo de metilnaltrexona
no tratamento da constipação intestinal, 1094, 1112
Bromocriptina, 672
para parkinsonismo, 489, 498
Broncodilatação
fármacos simpatomiméticos e, 138*t*
Broncodilatadores
para asma, **351**
Bronfenaco, 655
Bronfeniramina
dose de, 279*t*, 292
Bucindolol, 162
Buclizina, 292
Budesonida
para doença intestinal inflamatória, 1103
preparações disponíveis, 355, 1112
Bumetanida
dose de, 259*t*, 269
Bupivacaína, 451*t*, **460**, 463
constantes de ionização da, 11*t*
propriedades farmacocinéticas da, 452*t*
toxicidade da
reversão da, 458
Buprenorfina, 559, 562
farmacocinética da, 545*t*
Bupropiona, **527-531**, 539
dose de, 535*t*
no tratamento da adicção de nicotina, 575
superdosagem de, 1034
Burimamida, 277
Buspirona, 283-285, 374, 376*q*, 387
Bussulfano
aplicações clínicas e toxicidades do, 956*t*
efeitos fetais do, 1042*t*
Butenafina
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
preparações disponíveis, 858
tópica, **1065**
Butirilcolinesterase (BCHE), 65
Butirofenona, antipsicóticos, 503*f*, 505, 505*t*
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade dos, 505*t*
para náuseas e vômitos, **1100**
vantagens e desvantagens dos, 509*t*
Butoconazol, 858
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Butorfanol, 559, 562
farmacocinética do, 545*t*
Butoxamina, **162**

C

Cabazitaxel
para câncer, 952*t*, 964
Cabergolina, 672, 678
Cadeias paravertebrais, 80
Cádmio
como poluente ambiental, **1011-1012**
Cafeína, **344-345**
durante a lactação, 1048*t*
em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
Calciferol, 786. *Ver também* Ergocalciferol
Calcimiméticos
na homeostasia do mineral ósseo, **777**
Cálcio trissódico, pentetato
preparações disponíveis, 1025
Cálcio
armazenado e liberado do retículo sarcoplasmático, 212
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
como segundo mensageiro, 28-29, 28*f*
digitálicos com, 218
disparador
quantidade de, 212
níveis anormais de
na homeostasia do mineral ósseo, **778-780**
para hipocalcemia, 779-780
sensibilidade das proteínas contráteis ao, 212
Cálcio, sais 786
Calcionato, 786. *Ver também* glibionato de cálcio
Calcipotrieno
para psoríase, **1071**
Calcitonina
na homeostasia do mineral ósseo, **774-775**
para hipercalcemia, 778, 786
Calcitonina de salmão, 786
Cálculos biliares, 1112
terapia com ácidos biliares para, **1107**
Cálculos renais
inibidores da anidrase carbônica e, 258
fármacos poupadores de potássio e, 263
Calicreína(s), 300
Camptotecinas
para câncer, 963*t*, 964-965
Camundongos nocaute, 3
subtipos de receptores adrenérgicos e, 133

Canabinoides
uso abusivo de, 569*t*, 572-573
para náuseas e vômitos, **1100**
Canacinumabe, 996, 999
Canal do receptor de rianodina (RyR), 479
Canal(is)
regulado(s) por ligante, 23-24, 24*f*, 360-361
regulado(s) por voltagem, 23-24, 24*f*, 362*f*
Canal(is) de cálcio
ativado(s) por voltagem
propriedades do(s), 201*t*
Canal(is) iônico(s)
caracterização do(s)
ferramentas para caracterização dos, 360-360*t*
fármacos do SNC e, 360-361
novos alvos analgésicos e, 550
Canamicina, 822*f*, **826-827**, 828
para tuberculose, 844
Câncer(es). *Ver também tipos e locais específicos*
causas de, **949-950**
ciclo celular e, 951, 952*f*
contraceptivos orais e, 730
efeitos das prostaglandinas sobre o(s), 322
efeitos do álcool sobre o(s), 395
efeitos do alho sobre o(s), 1129
estrogênio e, 722
insulina e, 753
modalidades de tratamento para, **950-951**. *Ver também* Quimioterapia do câncer
Câncer colorretal
fármacos quimioterápicos para, 972-973
Câncer de cérebro
fármacos quimioterápicos para, **974**
Câncer de mama
fármacos quimioterápicos para, 971-972
Câncer de ovário
fármacos quimioterápicos para, **974**
Câncer de pâncreas
fármacos quimioterápicos para, 973
Câncer de próstata
avançado
agonistas dos receptores GnRH no, 671
fármacos quimioterápicos para, **972**
gonadotropinas no, 670
Câncer de pulmão
fármacos quimioterápicos para, 973-974
Câncer de testículo
fármacos quimioterápicos para, **974**
Cânceres gastrintestinais. *Ver também tipos específicos*
fármacos quimioterápicos para, **972-973**
Candesartano, 190, 225
Capecitabina
aplicações clínicas e toxicidades da, 959*t*
para câncer, **960**
Capreomicina
para tuberculose, 840*t*, 844
Caproato de hidroxiprogesterona
propriedades do, 723*t*
Capromabe pendetida, 992
Captopril, 190, 224, 299
como fármaco anti-hipertensivo, 184-185
dosagem de, 175*t*, 185
farmacocinética do, 39*t*, 175*t*, 185
Carbacol, 99*f*, *112*
propriedades do, 99, 100*t*
Carbamato(s)
duração de ação do(s), 106*t*
usos terapêuticos para, 106*t*
Carbamato, pesticidas, **1008-1009**, 1008*t*
Carbamazepina, 409-410, 427, **517**, 519
efeitos fetais da, 1042*t*
farmacocinética da, 39*t*, 410
interações medicamentosas com, 410, 1155*t*
níveis terapêuticos/dosagem da, 410
para crises epilépticas, **409-410**
para transtorno bipolar, 517
Carbapeném(ns), 791*f*, **802**, 807-808
farmacocinética e dosagem do(s), 798*t*, 802
Carbarila, estrutura da, 105*f*
classificação de toxicidade da, 1008*t*
Carbenicilina
usos clínicos da, 796
Carbenoxolona
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
Carbidopa, 485*f*, 498
Carbidopa/levodopa, 498
Carbidopa/levodopa/entacapona, 498
Carbimazol
estrutura do, 688*f*
Carbinoxamina, 292
dose de, 279*t*
Carbofurano
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Carboidrato(s)
comprometimento da tolerância
diuréticos tiazídicos e, 261
metabolismo dos
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 728
Carbonato de cálcio como antiácido, 1083
Carbonato de lítio, 519
Carbono β
substituição de agentes simpatomiméticos no, 136
Carboplatina
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Carboprosta trometamina, 324, 325*f*
Carboprosta, 329
Cardiopatia isquêmica
antagonistas dos receptores β para, 162, 163*f*
coenzima Q10 para, 1134
Cardioversor-desfibrilador implantável (ICD)
para arritmias cardíacas, 246
Cardo mariano, **1131-1132**
Carisoprodol, 481
Carmustina, 954*f*
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Carperitida
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Carteolol, 159*t*, 161
como fármaco anti-hipertensivo, 179
Carvão ativado
na descontaminação do paciente intoxicado, 1032
Carvedilol, 159*t*, 162
como fármaco anti-hipertensivo, 179
preparações disponíveis, 166, 189, 225
racemato de, 5, 5*t*
Cáscara
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Cáscara sagrada, 1112
Cascata da coagulação sanguínea, 602, 603*f*, 603*t*
Caspofungina, 855, 858

Catárticos
ativados, 1032
no tratamento da constipação intestinal, **1093**
Catecol, 136*f*
Catecolamina(s)
biossíntese da(s), 84-86, 86*f*
endógena(s), 138*t*, 140-141
Catecol-*O*-metiltransferase (COMT)
no metabolismo das catecolaminas, 87, 88*f*
Cefaclor, 797*f*, 807
Cefadroxila, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 797-798, 798*t*
Cefaleia
enxaqueca
agonistas 5-$HT_{1D/1B}$ para, 285-286, 285*f*
Cefalexina, dosagem da, 797-798, 798*t*
farmacocinética da, 797-798, 798*t*
Cefalosporina(s), **797-801**. *Ver também fármacos específicos*
ativa(s) contra estafilococos resistentes à meticilina, 800
efeitos colaterais da(s), **801**
química da(s), 797, 797*f*
toxicidade da(s), 801
Cefalotina, farmacocinética, 39*t*
Cefamicinas, **797-801**
Cefazolina, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 799
Cefdinir, 797*f*, 807
Cefditoreno, 807
Cefepima, 797*t*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 800
Cefixima, 807
Cefmetazol, 807
Cefotaxima, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 800
Cefotetana, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*
Cefoxitina, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*
Cefpodoxima, 797*f*
Cefprozila, 797*f*, 807
Cefradina, farmacocinética e dosagem da, 797
Ceftarolina, 797*f*, 800
Ceftarolina fosamila
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 800
Ceftazidima, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 800
Ceftibuteno, 797*f*, 807
Ceftizoxima, 797*f*, 807
Ceftriaxona, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 800
Cefuroxima, 797*f*, 807
farmacocinética e dosagem da, 798*t*
Celecoxibe, 638*t*, **640**, 655
Celiprolol, propriedades do, 159*t*
Celivarona, 242
Células apresentadoras de antígenos (APCs), 978
Células das ilhotas pancreáticas, 744*t*
Células de Sertoli, 734
Células destruidoras naturais (NK), 978
Células destruidoras naturais T (NKT), 978
Células sanguíneas
lipoxigenase e, 323
Células T gama-delta, 978
Células tipo enterocromafim (ECL), 81*f*, 1081, 1082*f*
Células-tronco do sangue periférico, 593
Cérebro
organização celular do, **364-366**, 365*f*
sistemas hierárquicos no, 365, 365*f*
sistemas neuronais inespecíficos/difusos no, 365-366
Certolizumabe, **648**
para doença intestinal inflamatória, 1104-1106, 1105*t*
preparações disponíveis, 656, 999, 1112
Certolizumabe pegol, 992
Cestodeos
fármacos usados para, 938*t*
Cetamina, 438*f*, **444-445**, 446
como anestésico intravenoso, **444-445**
para dor crônica, 550
propriedades farmacológicas da, 439*t*
uso abusivo de, 569*t*, 576, 577*f*
Cetanserina, 286
Cetirizina, 292
dosagem da, 279*t*
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Cetoacidose diabética, 744
insulina para, 751-752
Cetoconazol, 709*f*, **710**, 712, 737, 853*f*, 858
da categoria de prescrição de venda livre (OTC), 1116*t*
oral, 1066
para infecções sistêmicas, **854**
propriedades farmacológicas do, 854*t*
Cetolídeos, **814-815**, 819
Cetoprofeno, **642**, 655
propriedades do, 638*t*
Cetorolaco, **642**, 655
propriedades do, 638*t*
Cetotifeno, 292
Cetotifeno, fumarato
da categoria de prescrição de venda livre (OTC), 1116*t*
Cetrorrelix, 671, 678
Cetuximabe, 991
para câncer, **967-968**
Cevimelina, 112
Chaparral
riscos associados ao, 1127*t*
ChAT, 82, 83*f*
Choque anafilático
fármacos simpatomiméticos para, 145
Choque cardiogênico
fármacos simpatomiméticos para, 144
Choque séptico
óxido nítrico no, 335, 335*t*
fármacos simpatomiméticos para, 144
Chumbo
toxicologia do, **1013-1017**
Cianeto
intoxicação por, 1036, 1036*t*
Cianocobalamina, 586
Ciclesonida, 348
Ciclizina, 292
dosagem de, 279*t*
constantes de ionização da, 11*t*
Ciclo-oxigenase(s), 314-316, 315*f*
Ciclo da vitamina K, 609, 609*f*
Ciclo do citocromo P450 (CYP)
na oxidação de fármacos, 55, 55*f*
Ciclo menstrual, 715, 716*f*
Ciclobenzaprina, 481
Ciclodienos
classificação de toxicidade dos, 1006*t*
Ciclofilina, 986
Ciclofosfamida, **644**
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
como agente imunossupressor, 985*t*, **988-989**
efeitos fetais da, 1042*t*
estrutura da, 954*f*
metabolismo da 955*f*
Ciclopentolato, 127
Ciclopirox olamina
tópico, **1065**

Cicloplegia, 118, 119*f*
Ciclospasmo, 93, 95*f*
Ciclosporina, **644-645**, 999
como agente imunossupressor, 985*t*, **986**
farmacocinética da, 39*t*, 644
interações medicamentosas com, 1156*t*
usos dermatológicos da, 1078*t*
Ciclosserina, **805**, 808, 848
dosagem da, 840*t*
para tuberculose, 840*t*, 844
Cidofovir, 863*f*, 867*t*, 888
para infecções por CMV, **868-869**
Cilastatina, 802
Cilostazol, 209, 617
como agente antiplaquetário, 614
para claudicação intermitente, 207
Cimetidina, 1083*t*, 1111
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
farmacocinética da, 39*t*
interações medicamentosas com, 610*t*, 1156*t*
Cimicífuga
riscos associados à, 1127*t*
Cinacalcete, 780, 786
Cinchonismo, 922
Cinética do ciclo celular
na quimioterapia do câncer, **951-953**, 951*f*, 952*f*, 952*t*
Cinetose
antagonistas dos receptores H_1 para, 280
fármacos antimuscarínicos para, 121
Cinina(s), **300-303**
Cininogênio(s), 301
Ciproeptadina, 279, 286
dosagem da, 279*t*
preparações disponíveis. *Ver também* Ciclizina
Ciprofloxacino
constantes de ionização do, 11*t*
farmacocinética do, 39*t*, 836, 836*t*
usos clínicos do, 836
Ciproterona, 738
Cirrose hepática
diuréticos para, **267**
Cisaprida, 286
no tratamento da constipação intestinal, 1094
Cisatracúrio, **468-470**
Cisplatina
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
interações medicamentosas com, 1155*t*
Citalopram
dosagem do, 535*t*
farmacocinética do, 529*t*
Citarabina
aplicações clínicas e toxicidades da, *959t*
como agente imunossupressor, 989
efeitos fetais da, 1042*t*
para câncer, **960-961**
Citisina
no tratamento da adicção de nicotina, 575
Citosina(s)
na terapia de imunomodulação, **995-996**, 995*t*, 996*t*
quimioatratoras, 977-978
Citocromo P450 (CYP), **55-64**
na indução enzimática, 57-59, 58*t*
na inibição enzimática, 58*t*, 59
Citosina arabinosídeo, 960*f*
Citosina desoxirribosídeo, 960*f*
Citrato de magnésio
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Cladribina
aplicações clínicas e toxicidades da, 959*t*
para câncer, **962**
Claritromicina, **814**, 819
Claudicação intermitente
tratamento da, 207
Clemastina, 292
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Clevidipino, 189, 209
Clidínio, 127
Clindamicina, **815**, 815*f*
para acne, 1064
Clobazam, para epilepsia, 420
depuração hepática do
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
Clofazimina, dosagem de, 840*t*
para hanseníase, 846
Clomifeno, 731, 732*f*, **733-734**, 740
Clomipramina, 527*f*, 539
dosagem de, 535*t*
efeitos fetais da, 1042*t*
farmacocinética da, 529*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
Clonazepam, 387, 427
para epilepsia, 420
Clonidina, **176-177**, 176*f*, 189
como pré-medicação antes da anestesia, 146
constantes de ionização, 11*t*
farmacocinética da, 39*t*, 175*t*, 177
para hipertensão, 146, 176-177
para tiques, 495
Clonorquíase
praziquantel para, 944
Clopidogrel, 617
como agente antiplaquetário, 613
Cloranfenicol, **816-817**, 819
durante a lactação, 1048*t*
farmacocinética do, 39*t*, 816
interações medicamentosas com, 1157*t*
Clorambucila
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Cloramina T
como antisséptico/desinfetante, 895
Clorazepato, 387
dosagem de, 383*t*
propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Clorazepato dipotássico
para epilepsia, 420, 427
Clordano
classificação de toxicidade do, 1006*t*
Clordiazepóxido
constantes de ionização do, 11*t*
depuração hepática do, 11*t*
efeitos do envelhecimento sobre o, 1052*t*
dosagem de, 383*t*
farmacocinética do, 39*t*, 377*t*
Cloreto de benzalcônio, 896
Clorexidina
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, **894-895**
Clorfeniramina, 278*f*, 279*t*, 292
constantes de ionização da, 11*t*
Clorfenvinfos
classificação de toxicidade do, 1007*t*
Cloridrato de gonadorrelina, 677
Clormetiazol
depuração hepática do
efeitos do envelhecimento sobre o, 1052*t*
Cloro
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, 895
Clorofórmio TLV do, 1005*t*
Cloroprocaína, **460**, 463
Cloroquina, **644**, **916-920**, 917*t*, 918*f*, 919*t*, 920, 935
constantes de ionização da, 11*t*
farmacocinética da, 39*t*, 644, 916, 918*f*
para malária, **916-920**, 917*t*, 918*f*, 919*t*

Clorotiazida, 261*t*, 269
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
Clorpromazina, 155, 503*f*, 519
constantes de ionização da, *11t*
durante a lactação, 1048*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*-510*t*
Clorpropamida, 755*t*, 766
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos fetais da, 1042*t*
para diabetes melito, 754, 755*t*
parâmetros farmacocinéticos da, 39*t*
Clortalidona, 261*t*, 270
Clorzoxazona, 481
Clotrimazol, 853*f*, 858
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Cloxacilina, dosagem de, 795*t*
Clozapina, 504*f*, 519
dosagem de, 510*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Coagulação
distúrbios da
fármacos usados para, **601-618**, 615*t*. *Ver também Fármacos específicos e* Anticoagulantes
mecanismos da, 601-602, 602*f*
Coagulação intravascular disseminada (CID), 604
Coagulação sanguínea
distúrbios da
fármacos usados na, **601-602**. *Ver também Fármacos específicos e* Anticoagulantes
efeitos dos estrogênios sobre a, 719-720
iniciação da, 602-604, 603*f*
Cocaína, 451*t*, 460, 463
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 143
efeitos fetais da, 1042*t*
uso abusivo da, 451*t*, **460**, 463
Codeína, 558, 559, 562, 563
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
farmacocinética da, 545*t*
Codeína/ácido acetilsalicílico, 562
Codeína/paracetamol, 562
Coeficiente de partição lipídica:aquosa, 9, 9*f*
Coenzima Q10, 1134-1135
Colchicina, 656
interações medicamentosas com, 1155*t*
Colecalciferol, 786
Colecistocinina (CCK)
nos neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Colesevelam, 629-630, 633
para diabetes melito, 760
para diarreia, 1095
Colesterol, 619
Colestiramina, **629-630**, 633
para diarreia, 1095
Colina acetiltransferase (ChAT), 82, 83*f*
Colinoceptores
características do, 98*t*
subtipos de, 98*t*
Colistimetato de sódio, 898
Colite amebiana
fármacos usados para, 927
Coma
hiperosmolar
não cetótico, 744
mixedema, 691
Coma mixedematoso, 691
Comissão Conjunta de Especialistas sobre Aditivos em Alimentos da Organização para Alimentos e Agricultura das Nações Unidas e da Organização Mundial de Saúde (FAO/OMS), 1002
Complemento na imunidade inata, 979*f*
Complexo coagulante anti-inibidor, 617
Complexo de fator IX, humano, 617
Complexo de fator tecidual VIIa, 602-604, 603*f*
Complexo de ferro-sacarose, 585-586
Complexo de gliconato sódico de ferro, 585-586
Complexo do canal de cloreto-receptor de GABA, 378*f*, 380*q*
Comportamento(s)
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o(s), 511
efeitos da levodopa sobre o(s), 487
Composto(s)
com atividade estrogênica, 718, 718*f*
Composto F, **697-702**. *Ver também* Cortisol
Compostos azo, 1101, 1101*f*
Compostos de alcatrão, **1074**
Compostos de amônio quaternário
como antissépticos/desinfetantes, 893*t*, **895-896**
Compostos de bismuto
para doenças ácido-pépticas, 1090-1091
Compostos de chumbo, 71
toxicologia dos, 1014*t*
Compostos de mesalazina, 1102, 1102*f*
Compostos de peroxigênio
como antissépticos/desinfetantes, **896-897**
Compostos regeneradores da colinesterase
agentes antimuscarínicos para, 123
Compostos β-lactâmicos, **790-797**
carbapenens, **802**
cefalosporinas, **797-801**
cefamicinas, **797-801**
monobactâmicos, **801**
penicilinas, **790-797**. *Ver também* Penicilina(s)
Comprometimento hepático
fármacos antimicrobianos em pacientes com, 908*t*, 909
Comprometimento renal
fármacos antimicrobianos em pacientes com, 908*t*, 909
Concentração bactericida mínima (CBM), 903
Concentração de álcool no sangue (CAS)
efeitos clínicos da
em indivíduos não tolerantes, 391, 391*t*
Concentração de fármacos
medições da
interpretação da, **49-50**
resposta ao fármaco e
relação entre, **16-20**, 17*f*, 18*f*, 20*f*
Concentração inibitória mínima (CIM), 792, 903
Concentração inspirada de anestésicos inalatórios, 430-432, 432*f*
Concentração-alvo, 45
Condições hipersecretoras
inibidores da bomba de prótons para, 1088
Condução dos impulsos
distúrbios da, 233-235, 234*f*-236*f*
Confrei
riscos associados ao, 1127*t*
Conivaptana, 264, 269, 675, 678
no tratamento da insuficiência cardíaca aguda, 222
Conjugação da água, 60*t*
Conjugação da glicina, 60*t*
Conjugação da glutationa, 60*t*
Conjugados de fármacos, 59, 60*t*

Consciência
anestesia e, 435
Conservantes
como antissépticos/desinfetantes, **897**
Constante de ionização
de fármacos comuns, 11*t*
Constantes de dissociação (K_d)
de enantiômeros, 5, 5*t*
Contração
mioclônica, 421
Contracepção do "dia seguinte", 731
Contracepção hormonal, 725*t*, **726-731**. *Ver também tipos específicos* e Contraceptivos orais
Contracepção química em homens, **739**
Contraceptivos de emergência
ingredientes nos, 1121*t*
Contraceptivos implantáveis, 725*f*
Contraceptivos orais, 725*t*, **726-731**
durante a lactação, 1048*t*
Contraceptivos pós-coito, 731, 731*t*
Contrações mioclônicas, 421
Contratilidade
no desempenho cardíaco, 215, 215*f*
Controle glicêmico
benefícios do, 751, 752
Convulsão(ões)
bloqueio neuromuscular para
fármacos para, 476
Convulsões generalizadas
fármacos usados para, **417-418**, **422-423**
Convulsões tônico-clônicas generalizadas, 421
fármacos usados para, **407-417**, **422**
Coração
contratilidade do
controle da, 212, 213*f*
desempenho do
fisiopatologia do, 215, 215*f*
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre o, 90*t*
efeitos da lipoxigenase sobre o, 323
efeitos do álcool sobre o, 391
efeitos do glucagon sobre o, 763
efeitos do lítio sobre o, 517
efeitos dos digitálicos sobre o, 216-217, 217*f*, 217*t*, 271*t*
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 512
Coreia
descrição, 483
formas de, 495
Corgard, 167, 189. *Ver também* Nadolol
Córtex
circuito do, 483, 484*f*
Córtex suprarrenal
efeitos da angiotensina II sobre o, 298
Corticosteroides em aerossol, 355
Corticosteroides, 355, **697-709**
aerossol
mecanismo de ação dos, 347
no idoso, 1057
para asma, **347-348**, **351-352**
para náuseas e vômitos, **1099**
sintéticos, **703-708**
tópicos, **1072-1074**, 1073*t*, 1074*t*
usos clínicos dos, 347-348, 703-706
usos dermatológicos dos, 1078*t*
Corticotropina, 678
Cortisol, 697, **698-702**
preparações disponíveis, 712, 1112
Cortisona, 712
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Cosintropina, 678
Cotransmissor(es)
nos nervos polinérgicos e adrenérgicos, 84*t*, 87
Crescimento celular
efeitos da angiotensina II sobre o, 298
CRH. *Ver também* hormônio de liberação da corticotropina (CRH)
Crianças. *Ver também* Pacientes pediátricos
Crioablação
para arritmias cardíacas, 246
Crioprecipitado
para distúrbios hemorrágicos, 616
Crise secundariamente generalizada, 421
Crise(s) convulsiva(s)
de ausência, 421
fármacos antipsicóticos e, 511
atônica(s), 421
classificação da(s), 404*t*, **420-421**
parcial(is) complexa(s), 421
descrição, 403
fármacos usados para, **403-427**. *Ver também* Fármacos anticonvulsivantes
generalizada(s)
farmacologia clínica da(s), 421
fármacos usados para, **417-418**, **422-423**
tônico-clônica(s) generalizada(s), 421
fármacos usados para, **407-417**, **422**
de grande mal, 421
fármacos usados para, **407-417**, **422**
parcial(is)
farmacologia clínica das, 420-421
pequeno mal, 421
tipos de, 404*t*
Critérios de classificação das feridas do *National Research Council* (NRC), 911*q*
Cromoglicato dissódico
constantes de ionização, 11*t*
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
para asma, 348-349, 352
Crotamitona, **1068**
Cura radical, da malária, 915
Curvas de concentração-efeito
ligação de agosnistas ao receptor, 16, 17*f*
Curvas de dose-efeito
graduadas, 16-18
quantais, 31-32, 31*f*
Curvas de dose-resposta, **16-18**
para fármacos sedativo-hipnóticos
forma das, 30*f*, 31
Cyclospora cayetanensis
fármacos usados para, 931*t*
CYP. *Ver* Citocromo P450 (CYP)

D

Dabigatrana, etexilato mesilato de, 608
Dacarbazina
para câncer, 957
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Daclizumabe, 999
DAG. *Ver também* Diacilglicerol (DAG)
Dalbavancina, **803**
Dalcetrapibe, 631
Dalteparina, 617
Danaparoide, 617
Danazol, **732-733**
Dantroleno, **479**
Dapsona, **846**
para acne, 1064-1065
para hanseníase, 846
usos dermatológicos da, 1078*t*
Daptomicina, **804**, 808
Darifenacina
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
Darunavir, 870*t*, **879**
interações medicamentosas com, 874*t*
Dasatinibe
para câncer, 966-967, 967*t*

Daunorrubicina
para câncer, 963*t*, 965
aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
DDT
classificação de toxidade do, 1006*t*
Débito cardíaco
efeitos dos anestésicos inalados sobre o, 433
na insuficiência cardíaca, 212-213
Debrisoquina-esparteína, oxidação da, 63
Defeito familiar do ligante de apo B
fármacos usados para, 622*t*
Defeito familiar do ligante de apo B-100, 624
Deferasirox, 598, **1024**, 1025
para intoxicação pelo ferro, 586
Degarrelix, 671, 677
Degeneração macular
fármacos usados na, 1057
Deidroemetina
para amebíase, **930**
Delavirdina, 870*t*, **876-877**, 889
Delirium tremens, 393
Demanda de oxigênio do miocárdio
determinantes da, 194, 194*t*
Demecário
duração de ação do, 106*t*
preparações disponíveis, 112
usos terapêuticos do, 106*t*
Demeclociclina, 270, 812, 819
Denileucina dititox, 999
usos dermatológicos da, 1078*t*
Denosumabe, 771, 786, 994, 999
na homeostasia do mineral ósseo, 776-777
para osteoporose, 775-783
Densidade pós-sináptica, 369
Dentes
efeitos das tetraciclinas sobre os, 812
efeitos do fluoreto sobre os, 777
Dependência
adicção vs., 565
definição, 565
farmacologia clínica da, **578**
Depressão
antidepressivos para. *Ver* Antidepressivo(s)
contraceptivos orais e, 730
endógena recorrente
lítio PA, 516
erva-de-são-joão para, 1132-1133
fisiopatologia da
fatores neuroendócrinos na, 524-525
hipóteses de integração na, 525
maior, 521-522. *Ver também* Transtorno depressivo maior
psicótica
fármacos antipsicóticos para, 509
unipolar
lítio para, 516
Depressão respiratória
analgésicos opioides na, 551
Depuração, 38-42, 39*t*-41*t*, 1027-1028
acúmulo do fármaco e evolução temporal da, 42-43, 42*f*
como variável farmacocinética, 47-48
definição, 39
eliminação dependente de fluxo e, 39*t*-40*t*, 42
eliminação limitada pela capacidade e, 39*t*-40*t*, 41-42
em lactentes e crianças, 1044-1047
em medidas de concentrações de fármacos, 49, 50
mecanismos farmacocinéticos da, 1162
modelos de, 38, 41*f*
no idoso, 1052*f*, 1052*t*, 1053
Derivados da alquilamina, 278*f*
Derivados da 17-etinil testosterona
propriedades dos, 723*t*
Derivados da 19-nortestosterona
propriedades da, 723*t*
Derivados da antraquinona
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Derivados da D-fenilalanina
para diabetes melito, 756, 756*t*
Derivados da fenotiazina
de fármacos antipsicóticos, 503, 503*f*, 505*t*
Derivados da placenta humana
riscos associados aos, 1127*t*
Derivados das tiazolidinedionas, 766
Derivados do ácido fíbrico. *Ver também* Fibratos
Derivados do difenilmetano
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Derivados imunomoduladores da talidomida (IMiDs)
como fármacos imunossupressores, **987-988**
Dermatite de contato, Hipersensibilidade de contato, 983
medicações dermatológicas tópicas e, 1063
Dermatite de contato alérgica
medicações dermatológicas tópicas e, 1063
Dermatite de contato fotoalérgica
medicamentos dermatológicos tópicos e, 1063
Dermopatia
relacionada com doença da tireoide, 693
Desacoplamento do receptor, opioide, 549
Desalquilação oxidante, 56*t*
Desaminação, 56*t*
Descongestionantes
ingredientes nos, 1121*t*
Descontaminação
de pacientes intoxicados, 1031-1032
definição, 894*t*
Desenvolvimento de fármacos, **69-77**
classes de receptores e, 22*f*, **29-30**
estudos clínicos no, **72-77**. *Ver também* Estudos clínicos
fármacos órfãos no, 77
indústria farmacêutica no, 69
para doenças raras, 77
pesquisa translacional no, 76
segurança pré-clínica e teste de toxicidade no, 71-72, 71*t*
Desenvolvimento humano
períodos críticos do
diagrama esquemático dos, 1041*f*
Desenvolvimento, fetal
períodos críticos do, 1041*f*
Desferroxamina, **1024**
para intoxicação pelo ferro, 586
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
Desflurano, 432*f*, 446
propriedades farmacológicas do, 433*t*
Desidratação
diurético osmótico e, 264
Desinfecção
definição, 894*t*
Desinfetantes, **893-896**, 898
Desipramina
dosagem da, 535*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
química da, 526, 527*t*
Desirudina, 617
Desloratadina, 292
Desmetildiazepam, 374*f*
depuração hepática do
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
Desmopressina, 616, 674, 678
Desogestrel, 724*f*
propriedades do, 723*t*

Desoxicorticosterona, **708-709**
Despolarização(ões)
pós-despolariações precoces, 234*f*
pós-despolarizações tardias, 216, 218*f*, 234*f*
prematura(s), 216, 218*f*
Dessensibilização
a fármacos, 998
heteróloga, de receptores, 133
homóloga, de receptores, 133
Dessulfuração, 56*t*-57*t*
Desvenlafaxina
dosagem da, 535*t*
Dexametasona, 712
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Dexclorfeniramina, 292
Dexfenfluramina, 285
Dexlansoprazol
farmacocinética do, 1086*t*
Dexmedetomidina, 141, 148, 446
como anestésico intravenoso, 445-446
para sedação, 146
Dexmetilfenidato, 148
Dexrazoxano
na terapia do câncer, 966
Dextroanfetamina, 148
Dextrometorfano, 559
Diabetes insípido
diuréticos para, **268**
nefrogênico
antagonistas do ADH e, 265
efeitos do lítio sobre o, 516-517
Diabetes melito
controle glicêmico no
benefícios do, 751, 752
definição, 743
fármacos antidiabéticos orais para, **753-762**. *Ver também fármacos específicos*
análogos da amilina, **760**
antagonistas do receptor de GLP-1, **760-761**
biguanidas, **757**
derivados da D-fenilalanina, 756, 756*t*
inibidores da DPP-4, **761**
inibidores da α-glicosidase, **759-760**, 759*t*
meglitinida, 756, 756*t*
secretagogos da insulina, **754-756**
sequestradores de ácidos biliares, **760**
sulfonilureias, **754-756**, 755*t*
terapia de combinação com, **761-762**
tiazolidinedionas, **757-759**
fármacos usados para, 764-765
glucagon no, 743, **762-763**. *Ver também* Glucagon
insulina para, 743, **744-745**. *Ver também* Insulina
tipo 1 (insulino-dependente), 743-744
terapia de combinação para, 761
tipo 2 (não insulino-dependente), 744
terapia de combinação para, 761-762
tipo 3, 744
tipo 4 (gestacional), 744
Diacetato de etinodiol
propriedades do, 723*t*
Diacetilmonoxima, 123*f*
para intoxicação colinérgica, 123
Diacilglicerol (DAG), 131, 131*t*, 132*f*, 137*t*
como segundo mensageiro, 28-29, 28*f*
Diálise peritoneal
na descontaminação do paciente intoxicado, 1032
Diarreia
fármacos usados para, 1094-1095. *Ver também* fármacos específicos e Fármacos antidiarreicos
analgésicos opioides para, 553
Diazepam, **476**
absorção oral do
constantes de ionização do, 11*t*
depuração hepática
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
dosagem do, 383*t*
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais do, 1042*t*
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
farmacocinética do, 39*t*, 377*t*
meia-vida do,
em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
para epilepsia, 420
preparações disponíveis, 387, 400, 427, 446, 481
propriedades farmacológicas do, 378, 439*t*
Diazinon
classificação de toxicidade do, 1007*t*
Diazóxido, 182*f*, 189
como fármaco anti-hipertensivo, 182-183
Dibenamina
efeitos cardiovasculares da, 153*f*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Dibenzo-*p*-dioxinas policloradas (PCDDs), 1010
Dibenzoadizepina
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade, 505*t*
Dibenzofuranos policlorados (PCDFs), 1010
Dibenzoxazepina
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade, 505*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Dibucaína, 463
Diciclomina, 117*f*, 127, 1111
para síndrome do intestino irritável, 1096
Diclofenaco, 640
propriedades do, 638*t*
Diclonina, 463
Diclorfenamida, 269
dosagem da, 257*t*
Diclorodifeniltricloroetano (DDT), 1009*t*
classificação de toxicidade do, 1006*t*
Diclorvos
classificação de toxicidade do, 1007*t*
Dicloxacilina
dosagem da, 795*t*
Dicumarol, estrutura do, 609*f*
durante a lactação, 1048*t*
Didanosina, 863*f*, 870*t*, 872, 888
interações medicamentosas com, 874*t*
Dieldrin
classificação de toxicidade da, 1006*t*
Dientamoeba fragilis
fármacos usados para, 931*t*
Dieta
na hiperlipidemia, 625
no metabolismo dos fármacos, 65-66
Dietary Supplement and Non-Prescription Drug Consumer Protection Act, 1126
Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA), 74*t*, 1125-1126
Dietilcarbamazina, para infecções helmínticas, 938*t*, **939-940**
Dietilestilbestrol, 718*f*, 740
dosagem do, 731*t*
efeitos fetais do, 1042*t*
Difenidramina, 278*f*, 292
constantes de ionização da, 11*t*
dosagem da, 279*t*
para náuseas e vômitos, 1100
Difenoxilato, 558, 1112
constantes de ionização do, 11*t*
para diarreia, 1094-1095
Difenoxina, 558, 1112

Difilobotríase
praziquantel para, 944
Diflunisal, **641**, 655
propriedades do, 638*t*
Difosfato de adenosina (ADP)
na coagulação, 601, 602*f*
5'-difosfato de uridina (UDP)-glicuronosil transferase (UGT), 59-60
Difteria
imunização passiva para, 1168*t*
Difusão
aquosa, 9, 9*f*
lipídica, 9, 9*f*
Digitálicos
no tratamento da insuficiência cardíaca, **216-218**, 221
Digoxina
absorção oral da
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
durante a lactação, 1048*t*
farmacocinética, 39*t*
meia-vida da,
em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, 215-218, 221
overdose de, **1036-1037**
Di-hidroartemisinina, 920
Di-hidrocarbostiril
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade do, 505*t*
vantagens e desvantagens do, 509*t*
Di-hidrocodeína, 558
Di-hidroergotamina, 155, 292
Di-hidroindolona
efeitos da estrutura química sobre a potência e a toxicidade da, 505*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Di-hidropiridina(s), 202*t*
Di-hidroxifenilalanina, 485*f*
Di-iodotirosina (DIT), 681-682
Diltiazem
ações sobre a membrana, 238*t*
farmacocinética/dosagem do, 175*t*
farmacologia clínica do, 202*t*
para angina, **202*t***
para arritmias cardíacas, **245**
preparações disponíveis, 189, 209, 250
propriedades farmacológicas do, 238*t*
Dimenidrinato, 278*f*, 292
dosagem do, 279*t*
para náuseas e vômitos, 1100
Dimercaprol, **1021-1022**, 1022*f*, 1025
indicações e toxicidade do, 1022
Dimetisterona, 724*f*
propriedades da, 723*t*
Dimetoato
classificação de toxicidade do, 1007*t*
Dinitrato de isossorbida, 196, 209
Dinoprostona, 324, 325*f*, 329
Dinorfina(s), 544, 544*t*
suprarregulação mediada por CREB durante a abstinência de dependente, 568, 570*f*
Dióxido de cloro,
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, 895
Dióxido de enxofre
TLVs do, 1004*t*
Dióxido de nitrogênio
TLVs do, 1004*t*
Dioxinas, 1008
Diphyllobothrium latum
niclosamida para, 942
Dipiridamol, 617
como agente antiplaquetário, 614
Diprofilina, 355
Disbetalipoproteinemia
familiar, 623-624
fármacos usados na, 622*t*
Discinesia(s)
agonistas dos receptores de dopamina e, 489
induzida(s) por fármacos, 495-496
levodopa e, 487
tardia(s), 496
fármacos antipsicóticos e, 511
Disfunção erétil
fármacos usados para, 199
antagonistas dos receptores α, 155-1567
Dislipidemia(s)
fármacos usados na(s), **619-633**. *Ver também distúrbios específicos*, *p. ex.*, Hiperlipidemia(s)
Dismenorreia
eicosanoides e, 326
Dismorfogênese, 1041-1043
fármacos antipsicóticos e, 512
Disopiramida
para arritmias cardíacas, **239-240**
Dispepsia não ulcerosa
antagonistas dos receptores H_2 para, 1085
domperidona para, 1092
inibidores da bomba de prótons para, 1088
metoclopramida para, 1092
Disposição dos fármacos
biotransformação dos fármacos na, 53-54, 54*f*
Disruptores endócrinos
como poluentes ambientais, **1011**
Dissulfiram
interações medicamentosas com, 610*t*, 1156*t*
no tratamento do alcoolismo, 397, 400
Distonia(s), 495
descrição, 483
tardia(s), 496
Distribuição dos fármacos. *Ver também* Volume de distribuição
modelos de, 38, 41*f*
volumes físicos dos compartimentos corporais na, 38, 41*t*
Distúrbios cardiovasculares
agentes antimuscarínicos para, 121
agentes simpatomiméticos para, 144-145
antagonistas dos receptores β para, 163
Distúrbios da motilidade
fármacos usados para, 1111
Distúrbios de imunodeficiência primária
imunização passiva para, 1168*t*
Distúrbios do movimento, **493-497**, 498
fármacos usados para, **483-500**. *Ver também fármacos específicos* e Parkinsonismo, fármacos usados para
Distúrbios dolorosos
antidepressivos para, 533
Distúrbios endócrinos
diagnóstico dos
glucagon no, 763
Distúrbios ginecológicos
androgênios em, 736
Distúrbios hemorrágicos
aprotinina nos, 617
fármacos usados nos, **614-617**, 615*t*
fator VIIA recombinante nos, 603*f*, 616
frações do plasma nos, 615-616, 615*t*
inibidores da serina protease nos, 617
inibidores fibrinolíticos nos, 604*f*, 616
vitamina K para, 614-615
Distúrbios não suprarrenais
corticosteroides sintéticos para, 705-706, 706*t*

Distúrbios oftalmológicos. *Ver também* Olho(s)
fármacos antimuscarínicos para, 121, 121*t*
fármacos simpatomiméticos para, 145
no idoso
fármacos para, **1057**
Distúrbios respiratórios
efeitos do óxido nítrico sobre os, 337
fármacos antimuscarínicos para, 121
Distúrbios urinários
fármacos antimuscarínicos para, 122, 122*t*
Distúrbios vasculares
contraceptivos orais e, 729
periféricos
antagonistas dos receptores α para, 156
Distúrbios vesiculares
antagonistas dos receptores H_1, 280
Diurese forçada para paciente intoxicado, 1032
salina
para hipercalcemia, 778
Diurese, 270. *Ver também* Triclormetiazida
Diurético(s), **251-271**. *Ver também fármacos específicos*
antagonista(s) do receptor A_1 de adenosina, **258**
como fármaco(s) anti-hipertensivo(s), **172-174**, 174*f*
efeitos hemodinâmicos do(s), 172
farmacologia básica do(s), **256-265**
farmacologia clínica do(s), **265-268**
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219, **265-266**
para diabetes insípido, **268**
para estados edematosos, **265-267**
toxicidade do(s), 174, 258-263
uso do(s), 173-174
Diuréticos de alça, **258-260**
diuréticos tiazídicos e, **265**
locais de ação dos, 252*f*
toxicidade dos, 260
Diuréticos do túbulo proximal
terapia de combinação, **265**
Diuréticos osmóticos, **263-264**
Diuréticos poupadores de potássio, **261-265**
interações medicamentosas com, 1159*t*
Diuréticos tiazídicos, **260-261**
na homeostasia do mineral ósseo, 777
Divalproex, 519
Doadores de óxido nítrico, 334
Dobutamina, 141, 142*f*, 148, 224
no teste do esforço cardíaco, 144
no tratamento da insuficiência cardíaca, 218
Docetaxel
para câncer, 963*t*, 964
Docosanol
dosagem do, 865*t*
para infecções por HSV e VZV, **866**
Docusato, 1093, 1112
Doença arterial coronária
álcool e, 394
mixedema e, 690-691
tabagismo e, 619
Doença arterial periférica
fármacos usados para, 209
tratamento da, 207
Doença cardíaca
álcool e, 394
fármacos colinomiméticos para, 109
isquêmica
antagonistas dos receptores β para, 162, 163*f*
coenzima Q10 para, 1134
Doença cerebrovascular
contraceptivos orais e, 729
Doença da tireoide, 695
Doença das montanhas aguda
inibidores da anidrase carbônica para, 257-258
Doença de Addison
corticosteroides sintéticos para, 703-704
Doença de Alzheimer
fármacos antipsicóticos para, 509
no idoso
fármacos usados para, 1054-1055, 1055*f*, 1055*t*
Doença de enxerto *versus* hospedeiro, 994-995
Doença de Graves, **691-692**
Doença de Huntington, 494-495, 494*f*
Doença de Kawasaki
imunização passiva para, 1168*t*
Doença de Paget do osso, **784**
Doença de Wilson, 496-497
Doença do refluxo gastresofágico (DRGE)
antagonistas dos receptores H_2 para, 1083*t*, 1084
domperidona para, 1092
inibidores da bomba de prótons para, 1087
metoclopramida para, 1092
Doença do soro
reações imunológicas a fármacos e, **998**
Doença falciforme, 582
Doença hidática
albendazol para, 939
praziquantel para, 944
Doença inflamatória intestinal
descrição, 1100-1101
fármacos usados para, **1100-1106**, 1101*f*, 1102*f*, 1105*t*
hemorragia de varizes, **1107-1108**
suplementação de enzimas pancreáticas, **1106-1107**
Doença isoimune
fármacos imunossupressores para, 985*t*
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
fármacos antimuscarínicos para, 121
tratamento da, **353**
Doença renal
crônica, **781-782**
vitamina D para, 781-782
diuréticos para, **266-267**
Doença tromboembólica venosa
contraceptivos orais e, 729
Doença ulcerosa péptica
antagonistas dos receptores H_2 para, 1084-1095
inibidores da bomba de prótons para, 1087-1088
Doença vascular periférica
antagonistas dos receptores α para, 156
eicosanoides e, 326
Doenças ácido-pépticas
fármacos usados para, **1081-1091**
Doenças autoimunes
fármacos doenças imunossupressores para, 985*t*, **995**
Doenças cutâneas
fármacos usados para, **1061-1079**. *Ver também* Fármacos dermatológicos
Doenças gastrintestinais
fármacos usados para, **1081-1114**. *Ver também fármacos específicos e doenças*
doença ácido-péptica, **1081-1091**
agentes antidiarreicos, **1094-1095**
fármacos antieméticos, **1097-1100**
fármacos antimuscarínicos, 121-122, 122*t*

fármacos colinomiméticos, 108
estimulação da motilidade gastrintestinal, **1091-1092**, 1091*f*
doença inflamatória intestinal, **1100-1106**, 1101*f*, 1102*f*, 1105*t*
síndrome do intestino irritável, **1095-1097**, 1097*f*
laxativos, **1092-1094**
contraceptivos orais e, 730
Doenças neurológicas
antagonistas dos receptores β para, 164
Doenças por imunodeficiência, **984-985**
primárias
imunização passiva para, 1168*t*
Doenças raras
fármacos para
desenvolvimento de, 77
Dofetilida
para arritmias cardíacas, **238-244**
Dolassetrona, 1097*f*, 1111
para náuseas e vômitos, 1098-1099
Doloxanida, furoato de
para amebíase, **929-930**
Domperidona
na estimulação da motilidade gastrintestinal, **1092**
Donepezila, 112
para doença de Alzheimer, 1055
Dopamina, 136*f*, 138*t*, **141**, 148, 224, 661, 661*t*
como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 370
efeitos de drogas de adição sobre a, **565-566**, 567*f*, 569*f*, 569*t*
efeitos inibitórios da, 92*t*
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Dor. *Ver também* Analgesia/analgésicos
paracetamol e, 650
crônica
analgésicos opioides para, 550
papel das cininas na, 302
muscular
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 474-475
Doripeném
farmacocinética e dosagem do, 798*t*, 802
Dorzolamida, 269
Dose, **16-18**
intervalo de redução entre ciclos de tratamento do câncer, 953
Eixo de doses, 30, 30*f*
Dose de ataque, 46-47, 47*f*
Dose de fármaco
esquema de
abordagem de concentração-alvo ao planejamento do, **45-47**, 47*f*
individualização da
farmacocinética e farmacodinâmica na, **47-49**
racional
evolução da ação do fármaco relacionado a, **37-51**
resposta clínica e
relação entre, **30-34**, 30*f*, 31*f*. *Ver também* Relação dose-resposta
Dose de manutenção, 46
Dose efetiva mediana (ED_{50}), 31-32, 31*f*
Dose letal
mediana (LD_{50}), 31-32, 31*f*, 71-72
mínima, 71
Dose sem efeito, 71
Dose tóxica
mediana (TD_{50}), 31-32
Doxazosina, **154**, 166, 189
Doxepina, **1076**
dosagem da, 535*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
Doxercalciferol, 786
Doxiciclina, **809-813**, 819, 935
na prevenção da malária em viajantes, 919*t*
para infecções helmínticas, 938*t*, 940
usos antiparasitários da
Doxorrubicina
para câncer, 963*t*, 965
DPOC. *Ver também* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
DRGE. *Ver também* Doença do refluxo gastresofágico (DRGE)
Dronabinol, 1111
uso abusivo do, 572
Dronedarona, 242, 249
ações sobre a membrana, 238*t*
para arritmias cardíacas, **243**
Droperidol, 446
para náuseas e vômitos, 1100
Drospirenona, 711
Drospirenona/etinilestradiol
usos dermatológicos da, 1078*t*
DSHEA. *Ver Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA)
Duloxetina, 526*f*, 539
dosagem de, 535*t*
farmacocinética da, 528, 529*t*
efeitos dos agentes simpatomiméticos sobre a, 143
Dutasterida, 738, 740

E

Ecalantida, 302
Econazol, 858
Ecotiofato, 106*f*, 112
duração de ação do, 106*t*
usos terapêuticos do, 106*t*
Ecotoxicologia, 1002
Ecstasy
uso abusivo do, 569*t*, 577-578
Ectoparasiticidas, **1068**
Eculizumabe, 994
Edema
idiopático
diuréticos para, **267**
lítio e, 517
pulmonar, agudo,
analgésicos opioides para, 553
diuréticos para, 265-266

Edetato de cálcio dissódico
indicações e toxicidade do, **1023**
Edrofônio, **105-107**, **112**
duração de ação do, 106*t*
Efavirenzo, 870*t*, **877**, **889**
interações medicamentosas com, 874*t*
Efedrina, 136*f*, 148, 355
para asma, 343-344
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 136*f*, 141-142
Efeito cronotrópico
positivo, 138
Efeito de primeira passagem, 44, 54
vias alternativas de administração e, 44
Efeito dromotrópico
positivo, 138
Efeito inotrópico
positivo, 138
Efeito máximo
como variável farmacodinâmica, 48
Efeito pós-antibiótico, 823
Efeitos comportamentais
do envelhecimento, 1053
Efetor(es)
das proteína G, 25, 26*t*
Eficácia
intrínseca, 7

Eflornitina, 935, **1077**
usos clínicos da, 933-934
Eicosanoide(s). *Ver também* Inibidores de leucotrieno(s); Prostaglandina(s)
farmacologia básica do(s), **317-324**
farmacologia clínica do(s), **324-328**
Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, 684*f*
Elementos de resposta dos estrogênios (EREs), 719
Elementos de resposta, 21
Elementos dos receptores de glicocorticoides (GREs), 699
Eletriptana, 286*t*, 292
Eletrocardiograma (ECG)
na avaliação da intoxicação, 1030-1031, 1030*t*
Eletroencefalograma (EEG)
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 1030, 1030*t*
Eletrólitos(s)
efeitos do lítio sobre o(s), 514
na avaliação da intoxicação, 1030, 1030*t*
Eliminação de capacidade limitada, 39*t*-40*t*, 42
Eliminação de Michaelis-Menten, 42
Eliminação de primeira passagem
biodisponibilidade e, 43-44
Eliminação dependente de fluxo, 39*t*-40*t*, 42
Eliminação dos fármacos. *Ver também* Depuração
dependente de fluxo, 39*t*-40*t*, 42
limitada pela capacidade, 39*t*-40*t*, 41-42
modelos de, 38, 41*f*
Elixires
em pacientes pediátricos, 1046
Eltrombopague, 595, 598
Emendas de Kefauver-Harris de 1962, 74, 74*t*
Emergências hipertensivas, **187**
antagonistas dos receptores α para, 156
Êmese
na descontaminação do paciente intoxicado, 1031-1032
Emetina
para amebíase, **930**
EMLA (mistura eutética de anestésicos locais), **461**
Enalapril, 190, 225, 299
como fármaco anti-hipertensivo, 184, 190
farmacocinética do, 39*t*
Enantiômeros, 5, *5f*, 5*t*
Encefalina(s), 543-544, 544*f*
efeitos inibitórios da(s), 92*t*
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Endocanabinoides
como neurotransmissor do SNC, 367*t*, 371
Endocitose, 10, 9*f*
Endometriose
gonadotropinas na, 670
Endomorfina-1, 544
Endomorfina-2, 544
Endoperóxidos
estrutura dos, 918*f*
Endorfina(s), 544, 544*t*
Endotelina(s), 304-306
Enflurano, 432*f*, 446
propriedades farmacológicas do, 433*t*
Enfuvirtida, 870*t*, 881, 889
Enoxaparina, 617
Entacapona
para parkinsonismo, 488*f*, 490, 498
Entecavir, 863*f*
para infecção pelo HBV, 883*t*, 884, 889
Enteroglucagon, 762
Entricitabina, 863*f*, 870*t*, **873-875**, 889
ENV. *Ver também* Estimulação do nervo vago (ENV)
Envelhecimento. *Ver também* Idoso
alterações farmacológicas associadas ao, **1051-1053**, 1052*f*, 1052*t*
aspectos práticos do, **1058**
alterações no comportamento e no estilo de vida, 1053
complexo enzimático fosforilado do, 107
depuração hepática de fármacos e, 1052*t*
efeitos sobre a função fisiológica, 1051, 1052*f*
efeitos sobre a produção de androgênios, 737
Envenenamento por cascavel, **1037**
Enxaqueca
agonistas 5-$HT_{1D/1B}$ para, 285-286, 285*f*
alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) para, 290
antagonistas dos receptores β para, 164
Enxofre, para escabiose **1068**
Enzima(s), 16, 1111
conversora(s), 297-298, 298*f*
de Ziegler, 65
digestiva(s), 1111
efeitos do lítio sobre a(s), 514*t*, 515
hepática(s) P450 humana(s), 55-59. *Ver também* Enzimas P450 hepáticas humanas
transmembrana
regulada(s) por ligante, 22-23, 23*f*
Enzimas P450 hepáticas humanas, **55-59**
descrição, 55-57
indução enzimática, 57-59, 58*t*
inibição enzimática, 58*t*, 59
Ephedra
riscos associados a, 1127*t*
Epilepsia
desenvolvimento de fármacos para, 403-404, 405*f*, 406*f*
ENV para, 404
fármacos usados na, 419-420, 422-423
prevalência da, 403
Epinastina, 292
Epinefrina, 138*t*, 140-141
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos excitatórios da, 92*t*
para asma, 342
para choque anafilático, 145
respostas cardiovasculares à, 138*t*
Epipodofilotoxinas
para câncer, 963*t*, 964
Epirrubicina
para câncer, 965
Eplerenona, 711, 225, 270
Epoprostenol, 328, 325*f*
Epoxidação, 56*t*
Epóxido hidrolases, 60
Eprosartano, 190, 225
Eptifibatida, 613, 617
Equação de Goldman-Hodgkin-Katz, 230
Equação de Henderson-Hasselbalch, 10, 449
Equação de Nernst, 230
Equilíbrio do sódio
fármacos que alteram o, **172-174**, 174*f*
Equilíbrio eletrolítico
efeitos do álcool sobre o, 394
Equilíbrio hídrico. *Ver também* Diuréticos
fármacos que alteram o, **172-174**, 174*f*

Equinácea, **1126-1128**
Equinocandinas, 849
  para infecções sistêmicas, **855**
Eretismo, 1020
Ergocalciferol, 786
Ergometrina, 292
Ergosterol, 850
Ergotamina, 155
  constantes de ionização da, 11*t*
Ergotamina, tartarato, 292
Ergotismo, 287
Eritromicina, 813-814
  farmacocinética da, 39*t*, 813
  na estimulação da motilidade gastrintestinal, 1092
  para acne, 1064
Eritropoetina, 591-592
Erlotinibe
  aplicações clínicas e toxicidades do, 967*t*
  para câncer, 968
Ertapenem
  farmacocinética e dosagem do, 798*t*, 802
Erva carvalhinha
  riscos associados a, 1127*t*
Erva-de-são-joão, **1132-1133**
Erva-tintureira
  riscos associados ao, 1127*t*
Escalonamento das doses, 953
Escitalopram, 529*t*
  dosagem de, 535*t*, 539
Escopolamina, 116, 127, 1111
  constantes de ionização, 11*t*
  efeitos sobre os sistemas orgânicos, 116, 118
Eslicarbazepina, 427
  para crise epilépticas, 411
Esmolol, 162, 166, 189, 249
  ações sobre a membrana, 238*t*
  como antídoto na intoxicação, 1033*t*
  como fármaco anti-hipertensivo, 180
  efeitos cardíacos do, 242
  propriedades do, 159*t*
  propriedades farmacológicas do, 238*t*
Esomeprazol, 1111
  farmacocinética do, 1086*t*
Espasmo(s)
  infantil(is), 421
    fármacos usados para, **423**
  local(is) agudo(s)
    fármacos para, 479
Espécies de *Babesia*
  fármacos usados para, 931*t*
Espécies de *Brugia*
  citrato de dietilcarbamazina para, 940
Espécies de *Cryptosporidium*
  fármacos usados para, 931*t*
Espécies de *Pneumocystis*
  P. carinii
    fármacos usados para, 931*t*
  P. jiroveci
    fármacos usados para, 924, 931*t*
Espécies de *Taenia*
  niclosamida para, 942
Espectinomicina, **827**
  estrutura da, 827*f*
Espironolactona, **261-263**, 711, 739
  durante a lactação, 1048*t*
Esquistossomose
  praziquantel para, 944
Esquizofrenia
  fármacos antipsicóticos para, 508
  farmacologia básica da, 503-508, 509*t*, 510*t*
  farmacologia clínica da, **508-513**
  hipótese dopaminérgica da, 502
  hipótese glutamatérgica da, 502-503
  lítio para, 516
  natureza da, 501-502
  hipótese serotoninérgica da, 502
Esquizonticidas
  sanguíneos, 915
  teciduais, 915
Estabilizadores do humor, 519
Estado de mal epiléptico
  fármacos usados para, **423**
Estados edematosos
  diuréticos para, **265-267**
Estafilococo(s)
  resistente(s) à meticilina
    cefalosporinas ativas contra, 800
Estavudina, 863*f*, 870*t*, **874-875**, 889
Estazolam, preparações disponíveis, 387
Esterase alvo neuropática, 1007
Estereoisomerismo, 5
Ésteres de colesteril, 619
Ésteres de colina
  propriedades dos, 99, 100*t*
Esterilização, 894*t*
Esterilizantes
  como antissépticos/desinfetantes, **897**
  preparações disponíveis, 898
Esteroide(s)
  anabólico(s), **734-737**
Esteroides sintéticos
  com ação androgênica e anabólica, 735, 735*t*
Esterol(is)
  absorção intestinal do(s)
    inibidores do(s)
      para hiperlipidemias, **630-631**
Estibogluconato de sódio, 929*f*, **933**
Estimulação da lactação
  pós-parto
    domperidona para, 1092
Estimulação do nervo vago (ENV)
  para crises convulsivas, 404
Estimuladores da tireoide
  anormais, 684
Estimuladores do crescimento
  androgênios como, 736
Estimulante(s)
  superdosagem de, **1032-1034**
Estimulantes do crescimento capilar
  ingredientes em, 1121*t*
Estimulantes nicotínicos
  de ação direta
    toxicidade dos, 109-110
Estiripentol, 427
  para crises convulsivas, **415**
Estradiol micronizado
  dosagem de, 719*t*
Estradiol, 716*f*, 717-718, 717*f*
Estradiol, cipionato de
  dosagem de, 719*t*
Estratégia na concentração-alvo, 48
Estreptocinase, 604, 604*f*, 617
  farmacologia da, 611
Estreptograminas, **815-816**
Estreptomicina, 822*f*, **824-825**, 828, 848
  para tuberculose, 840*t*, **843**
Estresse
  sangramento devido a
    inibidores da bomba de prótons na prevenção do, 1088
  gastrite devido à
    prevenção do sangramento da
      antagonistas dos receptores H_2 na, 1085
Estricnina, 366*t*
  constantes de ionização da, 11*t*
Estriol, 716*f*, 717-718, 717*f*
Estrogênio(s) 716-722, 740
  efeitos sobre a coagulação sanguínea, 719-720
  esterificados, 740
  interações medicamentosas com, 1158*t*
  na homeostasia do mineral ósseo, 775
  naturais, 716*f*, 717, 717*f*
  sintéticos, 718, 718*f*

Estrogênios conjugados
dosagem de, 731*t*
Estrona, 716*f*, 717-718, 717*f*, 740
Estrongiloidíase
ivermectina para, 941
Estropipato
dosagem de, 719*t*
Estudo clínico controlado, 2
Estudo clínico STOP-NIDDM, 752, 759
Estudos clínicos, **72-77**
controlados, 2
tipos de evidências nos, 73
Estudos de sinergismo
para infecções de etiologia conhecida, 903
Esvaziamento gástrico
comprometido
domperidona para, 1092
metoclopramida para, 1092
Eszopiclona, 374
biotransformação da, 377*t*
propriedades farmacocinéticas da, 377*t*
Etambutol,
para tuberculose, 840*t*, **842**
Etanercepte, 647, 656, 992, 999
para psoríase, 1071-1072
Etanol. *Ver também* Álcool(is)
como antídoto na intoxicação, 1033*t*
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, **894**
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais do, 1042*t*
farmacocinética do, 390-391, 390*f*
farmacologia do, **390-397**
metabolismo do, 390, 390*f*
overdose de, **1037**
Etanolaminas (anti-histamínicos)
dosagem de, 279*t*
Etidocaína, **460**
Etidronato, 776*f*
Etidronato dissódico, 786
Etileno, óxido, 897
Etilenoglicol
intoxicação por, **1037**
no alcoolismo, 399
Etinilestradiol, dosagem de, 710*t*, 731*t*
Etionamida, 843*f*, 848
dosagem de, 840*t*
para tuberculose, 840*t*, 843-844
Etodolaco, **641**, 655
propriedades do, 638*t*
Etomidato, 438*f*
como anestésico intravenoso, 439*t*, **443-444**
Etopósido
aplicações clínicas e toxicidades do, 963*t*
Etossuximida
para crises generalizadas, **417-418**, **422-423**
Etotoína
para crises epilépticas, **409**
Etravirina, 870*t*, **877**, 889
interações medicamentosas com, 874*t*
Etretinato
efeitos fetais do, 1042*t*
Euforia
analgésicos opioides e, 549-550
Excreção de água
agentes que alteram a, **263-265**. *Ver também diuréticos específicos*
Exemestano, 733, 740
Exenatida
para diabetes melito, 760
Exocitose, 10, 9*f*
Expansão do volume extracelular
diuréticos osmóticos e, 264
Expectorantes
ingredientes nos, 1121*t*
Extratos derivados de glândulas
riscos associados a, 1127*t*
Ezetimiba
para hiperlipidemias, **630-631**
Ezogabina (retigabina), 415

F

Fab imune à digoxina, 224
Fadiga de viagem (*Jet lag*)
melatonina para, 1135-1136
Fadrozol, 733
Família Janus-cinase (JAK), 23, 24*f*
Famotidina, 1083
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Fanciclovir
para infecções por HSV e VZV, 866
tópico, 1067
Farmacêuticos
autoridade para prescrever, 1144-1145, 1144*t*
Fármaco(s). *Ver também tipos, indicações e agentes específicos*
autonômicos, **79-168**
biotransformação do(s), **53-68**. *Ver também* Biotransformação dos fármacos
coeficiente de partição lipídico:aquoso do(s), 9, 9*f*
com ações sobre o músculo liso, **273-357**
constantes de ionização de, 11*t*
de prescrição
suplementos dietéticos vs., 1125
de uso abusivo, **565-580**. *Ver também fármacos específicos* e Uso abusivo de drogas
descoberta de, **70-71**, 70*f*
desenho racional de, 6
desenvolvimento do(s), **69-77**. *Ver também* Desenvolvimento de fármacos
efeitos sobre a transmissão autonômica, 94
eficácia do(s), 30*f*, 31
excreção de. *Ver também* Depuração
formato do(s), 4-5, 5*f*, 5*t*
legislação relativa a fármacos nos EUA, 73, 74*t*
natureza do(s), **3-6**, 5*f*, 5*t*
natureza física do(s), 4
órfão(s)
desenvolvimento de, 77
permeação do(s)
mecanismos de, 9-10, 9*f*
potência do(s), 30-31, 30*f*
reatividade do(s), 4
relacionado(s) com o SNC, **359-580**. *Ver também* Fármacos do sistema nervoso central (SNC)
tamanho do(s), 4
usos aprovados e não aprovados dos, questões legais relacionadas com, 1146
Farmacocinética, **37-48**
acúmulo de fármacos e, 42-43, 42*f*
biodisponibilidade e, 39*t*-40*t*, 43-44, 43*f*, 43*t*
componentes na, 38, 38*f*
definição, 6
depuração e, 38-42, 39*t*-41*t*
efeito de primeira passagem e, 44
efeitos dos fármacos, **44-45**, 45*f*. *Ver também* Efeitos dos fármacos, fases temporais dos
meia-vida e, 39*t*-40*t*, 42, 42*f*
na individualização das doses, **47-49**
princípios de, **8-12**, 9*f*, 10*t*-12*t*, 12*f*
processos primários da, 38, 38*f*
razão de extração e, 44
variáveis relacionadas com, 47-49
volume de distribuição e, 38, 39*t*-41*t*

Farmacodinâmica
componentes na, 38*f*
definição, 6
na individualização das doses, **47-49**
princípios de, 15-35
processos envolvidos na, 6-8, 7*f*, 8*f*
receptores de fármacos e, **15-35**
variáveis relacionadas com, 48-49
Farmacogenômica
definição, 2, 3
Farmacologia
áreas de estudo na, 2*f*
autonômica
introdução, **79-96**. *Ver também* Sistema nervoso autônomo (SNA)
definição, 1
dermatológica, **1061-1079**
experimental, 2
fontes de informação, 13
genética e, 3
história da, **1-3**
indústria farmacêutica e, 3
médica
definição, 1, 2*f*
moléculas de transporte na, 9, 10*t*
pediátrica, **1039-1045**
perinatal, **1039-1045**
princípios básicos da, 1-77
princípios gerais da, **3-12**
Fármacos antiarrítmicos, **227-250**. *Ver também fármacos específicos*
antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, **242**
benefícios dos, 247
bloqueadores dos canais de cálcio, **245**
farmacologia básica dos, **235-236**
fármacos bloqueadores neuromusculares com, 475
mecanismos de ação dos, 235-236, 237*f*
no idoso, 1056
para fibrilação atrial, 246
prolongamento do período refratário efetivo, **242-244**
propriedades farmacológicas dos, 239*t*
riscos associados aos, 247
Fármacos antibacterianos
tópicos, **1063-1065**
Fármacos anticolinérgicos
para náuseas e vômitos, **1100**
para síndrome do intestino irritável, **1096**
superdosagem de, **1034**
Fármacos antidiabéticos
orais, **753-762**. *Ver também fármacos específicos e* Diabetes melito, oral
Fármacos anti-hepatite, **882-886**. *Ver também fármacos específicos*
Fármacos anti-*influenza*, **886-888**
Fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs), **643-650**, 657
na redução da inflamação, 636
Fármacos ativadores dos colinorreceptores, **97-113**. *Ver também* Fármacos colinomiméticos
Fármacos autonômicos, **79-168**
Fármacos bloqueadores neuromusculares, **465-476**. *Ver também fármacos específicos*
despolarizantes, 468-469, 470*f*, 470*t*, 473
não despolarizantes, 467-468, 468*f*, 471*t*
transmissão neuromuscular dos
avaliação de, 471*f*, 472-473
Fármacos bloqueadores da acetilcolina, 491. *Ver também* Agentes antimuscarínicos
Fármacos bloqueadores dos colinorreceptores, **115-128**. *Ver também* Antagonistas dos colinorreceptores
Fármacos bloqueadores ganglionares, **124-125**
como fármacos anti-hipertensivos, **177**
Fármacos cardiovasculares
no idoso, **1056**
Fármacos citotóxicos
como fármacos imunossupressores, 985*t*, **988-989**
Fármacos colinomiméticos, **97-113**
ação indireta, **105-107**
de ação direta, **99-105**
espectro de ação dos, **97-98**, 98*t*
farmacologia clínica dos, **108-110**
grupos de, 97, 98*f*
modo de ação dos, 99
na estimulação da motilidade gastrintestinal, **1092**
para glaucoma de ângulo aberto, 161*t*
toxicidade dos, 109-110
usos clínicos dos, **108-109**
Fármacos de venda livre (OTC), **1115-1124**
ingredientes em
de eficácia conhecida, 1117, 1118*t*-1122*t*
ocultos, 1117, 1123*t*
que devem ser evitados em pacientes selecionados, 1117, 1123*t*
revisão pela FDA, **1115-1124**
mudança da categoria de prescrição para, 1115-1117, 1116*t*
uso excessivo/incorreto dos, 1117, 1123*t*, 1124
Fármacos dermatológicos, **1061-1079**
fármacos antibacterianos, **1063-1065**
fármacos antineoplásicos, **1077**
fármacos antipruriginosos, **1076**
fármacos antisseborreia, **1077**, 1078*t*
fármacos queratolíticos e destrutivos, **1074-1076**
fármacos tricogênicos e antitricogênicos, **1076-1077**
anti-inflamatórios, **1072-1074**
ectoparasiticidas, **1068**
fármacos antifúngicos, **1065-1067**
fármacos antivirais, **1067**
filtros solares, **1069**
imunomoduladores, **1067-1068**
para acne, **1069-1071**
para psoríase, **1071-1072**
que afetam a pigmentação, **1068-1069**
reações a, **1061**, 1063*t*
veículos para, **1061-1062**
como fator na resposta farmacológica aos fármacos dermatológicos, 1061
Fármacos do sistema nervoso central (SNC), **359-371**. *Ver também tipos e fármacos específicos*
farmacologia dos, **359-371**
canais iônicos na, **360-361**, 362*f*
métodos de estudo da, 359-360, 361*f*
na organização celular do cérebro, **364-366**, 365*f*
neurotransmissores centrais na, **366-371**, 366*t*, 367*t*
identificação dos, **364**
receptores de neurotransmissores na, **360-361**, 362*f*
sinapses e potenciais sinápticos na, **361-363**, 362*f*, 363*f*
locais de ação dos, **363-364**, 364*f*
no idoso, **1053-1055**
Fármacos endócrinos, **659-787**. *Ver também tipos, fármacos específicos e indicações*

Fármacos espasmolíticos, **476-479**, 481. *Ver também fármacos específicos*
Fármacos fibrinolíticos
farmacologia básica dos, **611-612**
Fármacos imunossupressores, **985-994**. *Ver também fármacos específicos* em doenças autoimunes
Fármacos inotrópicos positivos
no idoso, 1056
no tratamento da insuficiência cardíaca, 212*t*, **218**
Fármacos lipossolúveis
receptores intracelulares para, 21-22, 21*f*
durante a gravidez, 1039
Fármacos órfãos
desenvolvimento de, 77
Fármacos osmóticos
locais de ação dos, 252*f*
Fármacos OTC. *Ver também* Fármacos de venda livre (OTC)
Fármacos oxidantes
intoxicação por, 1036*t*
Fármacos pró-cinéticos, 1091
Fármacos profiláticos causais, 915
Fármacos profiláticos, na malária, causal, 915
Fármacos protetores da mucosa, 1111
Fármacos quimioterápicos, **789-1000**. *Ver também fármacos específicos, tipos de câncer,* Quimioterapia do câncer
Fármacos sedativo-hipnóticos, **373-388**. *Ver também fármacos específicos*
no idoso, 1053-1054
superdosagem de, **1037**
Fármacos simpatomiméticos, **129-149**, 355
ações dos farmacologia molecular subjacente, **130-134**
agonistas da dopamina, **143-144**
aplicações cardiovasculares dos, 144-145
aplicações geniturinárias dos, 145-146
aplicações oftálmicas dos, 145
aplicações pulmonares dos, 145
aplicações sobre o SNC, 146
de ação direta, 133*t*, 136*f*, **141**
de ação indireta, 136*f*, **142-143**, 143*t*
de ação mista, 136*f*, **141-142**
descrição, 129-130
dessensibilização dos, 133
efeitos não cardíacos dos, 138-140
efeitos sobre o sistema cardiovascular, 136-138, 137*t*, 138*t*, 139*f*, 140*f*
efeitos sobre os sistemas orgânicos, **136-140**
em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
fármacos β_2-seletivos, 343-344, 343*f*
inibidores da recaptação de catecolaminas, **143**
na insuficiência cardíaca congestiva, 225
para anafilaxia, 145
para asma, **341-344**, 343*f*
receptores
regulação dos, 133-134
seletividade dos, 133, 133*t*
subtipos de, 131
distribuição dos, 136, 137*t*
funções fisiológicas dos, 133
polimorfismos dos, 134
receptores α, 131, 131*t*, 132*f*, 137*t*
receptores β, 131-132
receptores de dopamina, 131, 132, 137*t*
semelhantes à anfetamina, 136*f*, **142-143**, 143*t*
tipos de, 131
toxicidades dos, 344
transportadores de norepinefrina, 134
usos terapêuticos dos, **144-146**
Fármacos simpaticoplégicos, 171, 189
como fármacos anti-hipertensivos, **174-175**
de ação central, **175-176**
mecanismos e locais de ação dos, 175-176
Fármacos tireoidianos, **681-696**. *Ver também fármacos específicos e* Fármacos antitireoidianos
Fármacos tricogênicos, **1076-1077**
Fármacos trombolíticos
para infarto agudo do miocárdio, 611, 612
Fármacos uricosúricos
para gota, 651*f*, **652-653**
FARMDs. *Ver também* Fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs)
Fasudil
para angina de peito, 206
Fator(es) de crescimento
megacariócito, **594-595**
Fator anti-hemofílico, 617
Fator da coagulação VIIa recombinante, 617
Fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23), 769
na homeostasia do mineral ósseo, **770-774**
Fator de crescimento dos nervos
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Fator de crescimento insulino-símile 1 (IGF-1), 661, 661*t*
Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), 591*t*, 593-594, 593*f*
Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), 591*t*, 593-594, 593*f*
Fator de necrose tumoral α (TNF-α)
propriedades do, 996*t*
Fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), 103, 331
Fator extrínseco, 586
Fator intrínseco, 586
Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)
na depressão maior, 522-523. 522*t*
Fator VII ativado recombinante
para distúrbios hemorrágicos, 616
Fator VIIa recombinante
para distúrbios hemorrágicos, 603*f*, 616
Fatores ambientais
câncer relacionado com, 949
no metabolismo de fármacos, 65-66
Fatores de acumulação, 42-43
Fatores de crescimento dos megacariócitos, 591*t*, **594-595**
Fatores de crescimento hematopoéticos, **590-595**. *Ver também tipos específicos*
eritropoetina, **591-592**
fatores de crescimento dos megacariócitos, **594-595**
fatores de crescimento mieloide, **592-594**
Fatores de crescimento mieloides, 592-594
Fatores genéticos
no metabolismo de fármacos, 61-65, 62*t*-63*t*, 64*f*
polimorfismos de enzimas de fase I, 61-65, 62*t*-63*t*, 64*f*
polimorfismos de enzimas de fase II, 65

Fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio, 317
Fatores socioeconômicos
na prescrição de fármacos, 1147
FDA, *ver* Food and Drug Administration
Febre
atropina, 120
hemoglobinúrica, 922
vapor de cádmio, 1011
prostaglandinas e, 321
Febuxostate
para gota, **654**
preparações disponíveis, 656
Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938, 74, 74*t*
FEIBA (atividade de desvio do inibidor do fator VIII)
para distúrbios hemorrágicos, 616
Felbamato, para crises convulsivas, **412-413**, 427
Felodipino
farmacologia clínica do, 202*t*, 190, 209
Fenacemida
para crises convulsivas, **409**
Fenciclidina (PCP)
efeitos fetais da, 1042*t*
uso abusivo de, 569*t*, 576, 577*f*
Fenelzina
dosagem de, 535*t*
farmacocinética da, 529*t*
Fenilbutazona
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
interações medicamentosas com, 610*t*
Fenilefrina, 133*t*, 136*f*, **141**, 148
constantes de ionização da, 11*t*
para hipotensão aguda, 144
respostas cardiovasculares à, 138*t*
Feniletilamina, 134, 136*f*
Feniletilmalonamida (PEMA)
estrutura da, 412*f*
Fenilpropanolamina
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 142
Fenindamina, 292
Fenindiona, 609*f*
Fenitoína, **407-409**, 427
absorção oral da
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais da, 1042*t*
farmacocinética da, 39*t*, 408, 408*f*
interações medicamentosas com, 409, 1160*t*
meia-vida da
em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
Fenitrotiona
classificação de toxicidade da, 1007*t*
Fenmetrazina, 142
Fenobarbital
absorção oral do
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
constantes de ionização do, 11*t*
dosagem do, 383*t*, 411
durante a lactação, 1048*t*
farmacocinética do, 39*t*, 411
mecanismo de ação do, 411
meia-vida do
em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
níveis terapêuticas/dosagem do, 411
para crises convulsivas, **411**
usos clínicos do, 411
Fenofibrato, 628*f*, 633
em associações de fármacos, 631
para hiperlipidemias, **628-629**
Fenoldopam
como fármaco anti-hipertensivo, **183**, 189
efeitos simpatomiméticos do, 144, 148
Fenólicos
como antissépticos/desinfetantes, 893*t*, **895**
Fenômeno de liga-desliga, 487
Fenômeno de partição do pH
líquidos corporais com potencial de "retenção" de fármaco pelo, 11, 12*t*
Fenoprofeno
propriedades do, 638*t*
Fenotiazina(s)
para náuseas e vômitos, **1100**
potência e toxicidade da(s)
efeitos da estrutura química sobre a, 505*t*
vantagens e desvantagens da(s), 509*t*,
Fenótipo de acetilador lento, 65
Fenoxibenzamina, **154**, 286
mecanismo de ação da, 151-152
para feocromocitoma, 155-156, 156*f*
Fensuximida
para crises convulsivas, **418**
Fentanila, 557, 557*f*, 562, 564
farmacocinética da, 545*t*
Fentolamina, **154**
efeitos cardiovasculares da, 152, 152*f*
para disfunção erétil, 156-157, 199
Feocromocitoma, **155-156**, 156*f*
Férias dos fármacos, 488
Ferida(s)
critérios de classificação da(s) do NRC, 911
Ferrioxamina, 1022*f*
Ferro, **582-586**, 598
interações medicamentosas com, 1159*t*
intoxicação por, 1037
Ferrodextrana, 585
Fesoterodina
para distúrbios urinários, 122, 127
Feto
ações terapêuticas dos fármacos no durante a gravidez, 1040
ações tóxicas previsíveis de fármacos no, 1041
efeitos farmacológicos colaterais sobre o, 1042*t*-1043*t*
efeitos teratogênicos de fármacos no, 1042*t*-1043*t*
maturação pulmonar do corticosteroides na estimulação da, 705
Fexofenadina, dosagem de, 279*t*
Fibras colinérgicas, 80*f*, 82
Fibras noradrenérgicas, 80*f*, 82
Fibratos
em associações de fármacos, 631
para hiperlipidemias, **628-629**, 629*f*
Fibrilação atrial
princípios de uso dos antiarrítmicos aplicados à, 247
Fibrinólise, 604, 604*f*
Fibroides uterinos
gonadotropinas nos, 670
Fidaxomicina, **892**
Fígado
efeitos da insulina sobre o, 747, 747*t*
efeitos do álcool sobre o, 392-393
efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o, 437
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 727-728
Filgrastim, 598
Filtros solares, **1069**
Finasterida, 738, **1077**
Fisiologia experimental, 2

Fisostigmina, **105-106**, 112
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
constantes de ionização da, 11*t*
Fitonadiona, 609*f*
Flavina mono-oxigenase, 65
Flavoxato, 127
Flecainida
para arritmias cardíacas, 238*t*, **241**
Flucitosina
para infecções sistêmicas, **852**
Fluconazol
para infecções cutâneas, 1066
para infecções sistêmicas, **854**
Fludarabina
aplicações clínicas e toxicidades da, 959*t*
para câncer, **962**
Fludrocortisona, **709**
usos clínicos e dosagem da, 703*t*, 712
Flufenazina
constantes de ionização da, 11*t*
dose de, 510*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Flufenazina, decanoato, 519
Flumazenil, 379, **382**
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
Flunarizina
para enxaqueca, 285
Flunisolida, 355
Fluoredo
na homeostasia do mineral ósseo, 777
Fluoreto de sódio, 786
Fluoropirimidinas
para câncer, **960**
Fluoroquinolonas, **834-836**
para tuberculose, 840*t*, 844-845
Fluoruracila, **1076**
5-Fluoruracila
para câncer, **960**
Fluoxetina, 528-529, 539
dose de, 535*t*
farmacodinâmica da, 39*t*, 530*t*
Fluoximesterona, dose de, 736*t*
Fluprednisolona
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Flurazepam
depuração hepática do
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Flurbiprofeno, 637*f*, **641**, 655
propriedades do, 638*t*
Flutamida, 739, 740
Fluticasona, 355
Fluvastatina, 633
Fluvoxamina
dose de, 535*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
farmacocinética da, 529*t*
Fluxo sanguíneo coronário
determinantes do, 194
FNDC. *Ver também* Fator neurotrópico derivado do cérebro (FNDC)
Fogo de Santo Antônio, 287
Folitropina, 667, 678
Fomepizol, 398, 398*f*, 400
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
Fondaparinux, 605*f*, 606, 617
Food and Drug Administration (FDA)
em estudos clínicos, 73-74, 74*t*
revisão de ingredientes de fármacos de venda livre (OTC) pela, 1115-1124
Formação de impulsos
distúrbios da, 231-233, 232*f*
Formaldeído
como antisséptico/desinfetante, 893*t*, 896
Formalina, 896
Formoterol
para asma, 344
Fórmula de Cockcroft-Gault, 1053
Fosamprenavir, 870*t*, **879**, 889
interações medicamentosas com, 874*t*
Fosaprepitanto, 307
para náuseas e vômitos, 1099
Foscarnete
dose de, 863*f*, 865*t*, 867*t*, 889
para infecções por CMV, **868**, 869
Fosfato, 786
para hipercalcemia, 779
Fosfenitoína, 407, 427
3'-Fosfoadenosina 5'-fosfossulfato (PAPS), 60
Fosfodiesterase(s)
no tratamento da insuficiência cardíaca, 218
Fosfoinositídeo (s), 25
como segundo mensageiro, 28-29, 28*f*
Fosfomicina, **805**, 808
Fosforilação
sinalização de segundo mensageiro na, 29
Fósforo
para hipocalcemia, **780**
Fosinopril, 190, 224
Fospropofol, **441**, 446
Fotoirritação
medicamentos dermatológicos tópicos e, 1063*t*
Frações plasmáticas
para distúrbios hemorrágicos, 615-616, 615*t*
Frequência cardíaca
no desempenho cardíaco, 215
Frovatriptana
farmacocinética da, 286*t*
Fulvestranto, 733, 740
Funções metabólicas
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre as, 90*t*
Furosemida, 259*f*, 269
constantes de ionização da, 11*t*
dose de, 259*t*
farmacocinética, 39*t*
no tratamento da insuficiência cardíaca, 220

G

GABA (ácido γ-aminobutírico)
como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 369
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Gabapentina, **413**, 478
para convulsões, **413**
para tremores, 494
Gabapentina/pregabalina
para dor crônica, 550
Galamina
efeitos teciduais da, 474*t*
Galanina
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Galantamina, 112
para doença de Alzheimer, 1055
Gametocidas, 915
Ganciclovir, 863*f*, 889
dose de, 867*t*
para infecções por CMV, **866-867**
Gânglio
pré-vertebral, 81
Ganirrelix, 671, 678
Gantacúrio
farmacocinética do, 468
Gás(es)
envenenamento tóxico por, **1035**, 1036*t*
intoxicação irritante por, 1036*t*

Gases arteriais
na avaliação da intoxicação, 1030
Gases sanguíneos
arteriais
na avaliação da intoxicação
Gastrina sérica
aumentada
inibidores da bomba de prótons e, 1089
Gastrina, 743, 1082*f*
Gastrinoma
inibidores da bomba de prótons para, 1088
Gastrite
relacionada com estresse
prevenção de sangramento de
antagonistas dos receptores H_2 na, 1085
Gatifloxacino, 835
farmacocinética do, 836*t*
G-CSF. *Ver também* Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)
Gefitinibe
para câncer, **968-969**
Gel de hidróxido de alumínio, 1111
Geleia real
riscos associados à, 1127*t*
Gemifloxacino, 835
farmacocinética do, 836*t*
Gencitabina
para câncer, 959*t*, **961**
Genes supressores tumorais
câncer relacionado com, 950
Genética
farmacologia da, 3
Genfibrozila
para hiperlipidemias, **628-629**
Gentamicina, **825-826**
farmacocinética, 39*t*
tópica, 825, **1064**
Gentamicina, netilmicina, 822*f*
GHRH. *Ver também* Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)
Giardia lamblia
fármacos usados para, 931*t*
Giardíase
fármacos usados para, 928
Gigantismo, 665
Ginecomastia
fármacos poupadores de potássio e, 263
Ginkgo biloba, **1129-1130**
Ginseng, **1130-1131**
Glândulas endócrinas
efeitos das cininas sobre as, 301
Glândulas exócrinas
efeitos das cininas sobre as, 301
Glândulas salivares
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre as, 139
Glândulas secretoras
efeitos dos fármacos colinomiméticos de ação direta sobre as, 102*t*, 104
Glândulas sudoríparas apócrinas
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre as, 139
Glândulas sudoríparas
efeitos dos fármacos antimuscarínicos sobre as, 120
Glaucoma
efeitos dos eicosanoides sobre o, 328
fármacos usados para, 160, 161*t*, 1057
antagonistas dos receptores β, }163-164
inibidores da anidrase carbônica, 257, 257*t*
tratamento do, 160, 160*t*, 1057
Glibenclamida mais metformina, 766
Glibenclamida
para diabetes melito, 754-755, 766
Glibionato de cálcio, 786
Glicina, 365, 478
como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 369
Glicocorticoide(s), **697**, 700*f*, 712
antagonistas de, **709-711**
como fármaco(s) imunossupressor(es), **985-986**, 985*t*
efeitos anti-inflamatórios do(s), 636
farmacocinética do(s), **697**, **703**
farmacodinâmica do(s), **699-701**
mecanismo de ação do(s), 21-22, 22*f*
na homeostasia do mineral ósseo, **775**
para doença inflamatória intestinal, **1103**
para fins diagnósticos, 705
para gota, **655**
para hipercalcemia, 779
usos clínicos de, **703-706**
Glicopeptídeo(s), **802-803**
farmacocinética e dosagem do(s), 798*t*, 802-803
Glicopirrolato, 117*f*, 127, 1111
Glicosamina, 1135
Glicose
no tratamento da intoxicação aguda por álcool, 395
Glicosídeos digitálicos, **216-218**
interações medicamentosas com, 1155*t*
Glicuronidação, 60*t*
Glifosato, **1009-1010**
Glimepirida, 755*t*, 766
para diabetes melito, 756
Glipizida mais metformina, 766
Glipizida, 755*t*, 766
para diabetes melito, 755-756
Gliproteína α_1 ácida
concentração de
em medidas de concentrações de fármacos, 49
Globulina
antitimócito, 1000
Glucagon, 743, **762-763**
como antídoto contra envenenamento, 1033*t*
"intestinal", 762
Glutamato, 365
como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 367-369, 368*f*
Glutaraldeído, 893*t*, 896, 898
Glutetimida, estrutura da, 375*f*
GM-CSF. *Ver também* Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)
GMPc
como segundos mensageiros, 29
GnRH. *Ver também* Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)
Golimumabe, **649**, 992-993
efeitos colaterais do, 649
farmacocinética do, 649
indicações para, 649
mecanismo de ação do, 649
GoLYTELY, 1112. *Ver também* Solução eletrolítica de polietilenoglicol
Goma de mascar de nicotina polacrilex da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Gonadarca, 715
Gonadorrelina, 669-671
Gonadotropina coriônica, 677
Gonadotropina coriônica humana (hCG), **666-669**
Gonadotropina menopáusica humana (hMG), 666

Gossipol, **739**
Gota
  fármacos usados para, 656
Gradiente de concentração
  como fator na resposta farmacológica a fármacos dermatológicos, 1061
Gramicidina
  tópica, **1063**
Granissetrona
  para náuseas e vômitos, 1099, 1111
Grau de reserva, receptores, 18
Gravidez
  hipotireoidismo durante a, 691
  múltipla
    gonadotropinas e, 668-669
  náuseas e vômitos da
    antagonistas dos receptores H_1 para, 280
  terapia farmacológica durante a, **1039-1043**
    analgésicos opioides, 556
    farmacocinética da, **1039-1040**
    farmacodinâmica da, **1040-1043**
    fármacos antipsicóticos, 512
    fármacos antirretrovirais, 876, 876*t*
    lítio, 517
  tireotoxicose durante a, 693
Griseofulvina
  para infecções mucocutâneas, **855-856**
  oral, **1066-1067**
Grupo amino
  Substituição de fármacos simpatomiméticos, 135
Grupos de fármacos, 12-13
Guanabenzo, 176, 189
Guanadrel, 189
Guanetidina
  como fármaco anti-hipertensivo, 175*t*, **177**
Guanfacina, 176, 189
Guanina, 962*f*

H

Halazepam
  doses de, 383*t*
Halofantrina
  estrutura da, 918*f*
  para malária, 927
  usos clínicos da, 917*t*
Halogênio(s)
  como antissépticos/desinfetantes, 893*t*, 895
Haloperidol, 155
  dose de, 510*t*
  para doença de Huntington, 495
  para tiques, 495
  vantagens e desvantagens do, 509*t*
Halotano
  propriedades farmacológicas do, 433*t*, 446
Hanseníase
  fármacos usados para, **846**, 848
Haplótipo(s), 134
Haxixe
  uso abusivo do, 572
HDLs. *Ver também* Lipoproteínas de alta densidade (HDLs)
Hematopoese
  efeitos das sulfonamidas sobre a, 833
Hemicolínios, 82, 83*f*
Hemocromatose
  causas da, 586
Hemodiálise
  na superdosagem em intoxicação por fármacos, 1031, 1031*t*, 1032
Hemorragia de varizes
  fármacos usados para, **1107-1108**
Hemorragia pós-parto
  alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) para, 290
Hemorragia subaracnoide
  vasospasmo e infarto cerebral após
    efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre, 204
Heparina, **604-607**, 605*f*
Hepatite
  por halotano, 437
  induzida por isoniazida, 841
  viral
    fármacos usados para, **882-886**. *Ver também fármacos específicos*
Hepatite A
  imunização passiva para, 1168*t*
Hepoxilina(s), 317
Heptacloro
  classificação de toxicidade do, 1006*t*
Herbicidas, **1008-1010**
  bipiridílicos, **1010**
  clorofenoxi, **1008-1009**, 1009*f*
  glifosfato, **1009-1010**
Heroína, 557
  durante a lactação, 1048*t*
  efeitos fetais da, 1042*t*
Heterodímeros, 25
Heterorreceptor(es), 92, 92*t*
Hexacianoferrato férrico. *Ver também* Azul da Prússia
Hexacloretos de benzeno
  classificação de toxicidade dos, 1006*t*,
Hexaclorocicloexano, **1068**
Hexaclorofeno, 895, 898
Hexametônio, 124
Hiato osmol
  causas de, 1030, 1030*t*
Hidralazina, 181, 181*f*, 189
  como fármaco anti-hipertensivo, **181**
  constantes de ionização da, 11*t*
  dosagem da, 175*t*, 181
  farmacocinética da, 39*t*, 175*t*, 181
  no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, 221
Hidrato de cloral, 375*f*, 387
  durante a lactação, 1048*t*
Hidrazinas
  química das, 527-528
Hidrocarbonetos
  aromáticos
    exposição tóxica aos, **1006**
    TLVs dos, 1004*t*
  alifáticos halogenados
    exposição tóxica aos, **1005-1006**, 1004*t*
    TLVs dos, 1004*t*
Hidroclorotiazida, 260*f*, 270
  dosagem da, 261*t*
  farmacocinética/dosagem da, 175*t*
Hidrocodona, 558
  farmacocinética da, 545*t*
  misturas, 562
Hidrocortisona, **697-702**. *Ver também* Cortisol, preparações disponíveis, 712, 1112
Hidroflumetiazida, 270
Hidrólises, 57*t*
Hidromorfona, 556, 562, 564
  farmacocinética da, 545*t*
Hidroquinona, **1068-1069**
Hidroxianfetamina, 148
Hidroxicloroquina, **644**
  como agente imunossupressor, **989**
(4)-Hidroxilação aromática, 64
Hidroxiprogesterona
  estrutura da, 717*f*
5-Hidroxitriptamina, **281-287**. *Ver também* Serotonina
Hidroxiureia, 582, 961*f*
Hidroxizina, 292, 387
  dosagem da, 279*t*

Hidroxocobalamina, 586
como antídoto de intoxicação, 1033*t*
Higiene das mãos, 893
Hiosciamina, 127, 1111
para síndrome do intestino irritável, 1096
Hioscina
para náuseas e vômitos, 1100
Hipercalcemia, **778-779**
diuréticos para, **268**
Hipercalciúria idiopática, **784**
Hipercolesterolemia
familiar, 624, 624*f*
fármacos usados para, 622*t*
primária, **624-625**
Hiperestimulação ovariana controlada, 667, 668*f*
gonadotropinas na, 670
Hiperfosfatemia, **780**
Hiperidrose
fármacos antimuscarínicos para, 123
Hiperlipidemia(s), 619
diuréticos tiazídicos e, 261
fármacos usados para, **625-631**
Hiperlipoproteinemia(s), 619
combinada familiar, 623, 624
fármacos usados para, 622*t*
fisiopatologia da(s), **620-625**
secundária(s), 625
causas, 622, 623*t*
lipoproteína(a), 624
fármacos usados para, 622*t*
tratamento dietético da(s), 625
Hipernatremia
diuréticos osmóticos e, 265
Hiperparatireoidismo primário, **780**
Hiperplasia
suprarrenal congênita
corticosteroides sintéticos para, 704
prostática, 738-739
Hiperpotassemia
diuréticos de alça para, 259
diuréticos osmóticos e, 264
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 474
fármacos poupadores de potássio e, 263
ritmo cardíaco e, 230
Hiperprolactinemia
agonistas da dopamina para, 672-673, 672*f*
alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) para, 290
Hipersensibilidade
desnervação, 92
Hipersensibilidade, **981-983**, 983*f*, 984*f*
de contato, 983
definição, 32
tipo I, 981, 983*f*
tipo II, 981-982
tipo III, 982
tipo IV (tipo tardio), 982-983, 983*f*, 984*f*
tuberculina, 983
Hipertensão, **169-171**
álcool e, 394
antagonistas dos receptores α para, 156
causas de, 170
classificação da, 170*t*
coenzima Q10 para, 1134
diagnóstico da, 169-170, 170*t*
diuréticos para, **172-174**, 174*f*, **267**
prevalência da, 169
pulmonar
eicosanoides e, 326
resistente
polifarmácia para, 173
terapia ambulatorial na, 186
tratamento da, **171-187**
Hipertermia, **284**, **284*t***, **479**. *Ver* Hipertermia maligna
Hipertermia maligna, 284, 284*t*, 475
anestésicos inalatórios e, 437
tratamento da
dantroleno no, 479
Hipertireoidismo, **691-694**
antagonistas dos receptores β para, 164
Hipertireoidismo de resolução espontânea, 692
Hipertrigliceridemia(s)
familiar, 623
fármacos usados para, 622*t*
primária, **622-624**
Hiperuricemia
diuréticos de alça e, 260
diuréticos tiazídicos e, 261
gota e, 651-655
Hipnose
fármacos sedativo-hipnóticos que causam, 380
Hipo e hiperfunção córtico-suprarrenal
corticosteroides sintéticos para, 704
Hipocalcemia, 259, 779-780
cálcio para, **779-780**
vitamina D para, 780
Hipofosfatemia, **780**
autossômica dominante, **783**
ligada ao X, **783**
Hipoglicemia
glucagon para, 763
insulina e, 753
Hipogonadismo
primário
estrogênios para, 720
Hipomagnesemia
diuréticos de alça e, 260
Hiponatremia
diuréticos osmóticos e, 264
diuréticos tiazídicos e, 261
Hipoparatireoidismo, **780-781**
Hipopotassemia, 230
Hipotensão ortostática crônica
fármacos simpatomiméticos para, 144
Hipótese de morte celular logarítmica, 951, 951*f*
Hipótese dopaminérgica
da adicção, 568
da esquizofrenia, 502
Hipótese glutamatérgica
da esquizofrenia, 502-503
Hipótese monoaminérgica da depressão maior, 522, 523, 523*f*
Hipótese neurotrópica
da depressão maior, 522-523, 522*f*
Hipótese serotoninérgica
da esquizofrenia, 502
Hipotireoidismo, 687*t*, **690-691**
Hipoxantina, 962*f*
Hirudina, 607
Histamina, **274-277**
"resposta tríplice" da, 276
como neurotransmissor do SNC, 367*t*
efeitos inibitórios da, 92*t*
farmacologia básica da, **274-277**
HIV
ciclo de vida do, 873*f*
Homatropina, 127
Homeostasia do mineral ósseo, **769-785**
fármacos não hormonais que afetam, **776-778**, 776*f*
FGF23 na, 770, 770*f*, 771*f*, **773**
interações hormonais no controle da, 771*f*
mecanismos que contribuem para, 770*f*
paratormônio e, 770
reguladores hormonais da
principais, **770-774**
secundários, **774-775**
vitamina D e, 772
Homodímeros, 25

Hormônio(s). *Ver também tipos específicos*
definição, 4
gonadais, **715-741**
inibidores dos, **731-734**, **737-739**
hipotalâmico e hipofisários, **659-679**
ovarianos, **726**
regulação do mineral ósseo
distúrbios envolvendo, **780-785**
suprarrenais, 697-713
tireoidianos, **684-688**. *Ver também* Hormônios tireoidianos
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 661, 661*t*
adrenocorticosteroides vs., 707
biossíntese do
principais vias na, 698, 698*f*
usos diagnósticos do, 662*t*
Hormônio antidiurético (ADH), **674-675**
agonistas do, **264**
antagonistas do, **264-265**
elevado
causas de, 264-265
Hormônio de liberação da corticotropina (CRH), 661, 660*f*
usos clínicos do, 661*t*
Hormônio de liberação da tireotropina (TRH), 661, 661*t*
usos clínicos do, 661*t*
usos diagnósticos do, 662*t*
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH), 661, 661*t*, **669-671**, 715, 733
antagonistas dos receptores, **671-672**
Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH), 661, 661*t*
Hormônio do crescimento, 660, 661*t*, **662-665**, 679
Hormônio folículo-estimulante (FSH), **666-669**, 715
Hormônio luteinizante (LH), **666-669**, 715
Hormônios da adenoipófise, **660-673**
Hormônios de regulação do mineral ósseo
distúrbios que envolvem os, **780-785**
Hormônios hipofisários, **659-679**
adenoipofisários, **660-673**
neuro-hipofisários, **673-675**
Hormônios hipotalâmicos, **659-679**
receptores de, **660-673**
usos clínicos dos, 661*t*
Hormônios ovarianos, **726**
Hormônios tireoidianos, **684-688**
Hymenolepis nana
praziquantel para, 944

I

Ibandronato
para osteoporose, 775, 783, 786
Ibritumomabe tiuxetana, 992, 999
Ibuprofeno, **641**, 655
constantes de ionização do, 11*t*
da categoria de prescrição para fármaco de venda livre (OTC), 1116*t*
propriedades do, 638*t*
Ibutilida
ações sobre a membrana, 238*t*
para arritmias cardíacas, **244-245**
propriedades farmacológicas da, 238*t*
Icatibanto, 302
Idade
como fator na dosagem de fármacos em lactentes e crianças, 1047, 1049, 1049*t*
como fator no metabolismo de fármacos, 66
Idarrubicina
para câncer, 963*t*, 965
aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
IDLs. *Ver também* Lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs)
Idoso. *Ver também* Envelhecimento
anti-inflamatórios no, **1056-1057**
fármacos antimicrobianos no, **1056**
fármacos cardiovasculares no, **1056**
fármacos do SNC no, 1053-1055. *Ver também* Sistema nervoso central (SNC), fármacos no idoso
fármacos oftálmicos no, 1057
reações medicamentosas adversas no idoso, **1057-1058**
Idrocilamida, 479
IGIV. *Ver também* Imunoglobulina intravenosa (IGIV)
Iloprosta, 325*f*, 326, 329
IMAOs. *Ver também* Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)
Imatinibe
para câncer, **966-967**, 967*t*
IMC
cálculo do, 664
IMiDs. *Ver também* Derivados imunomoduladores da talidomida (IMiDs)
Imipenem
farmacocinética e dosagem do, 798*t*, 802
Imipenem/cilastatina, 808
Imipramina, **525-530**, 539
constantes de ionização da, 11*t*
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
farmacocinética da, 39*t*, 529*t*
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
Imiquimode, 888, 889, 1067
Imobilidade
anestesia e, 435
Imunidade
celular, 978
humoral, 978
inata
complemento na, 979*f*
mediada por célula, 978
prostaglandinas e, 322
Imunização(ões), **1163-1170**. *Ver também vacinas específicas*
ativa(s), **1163**, 1164*t*-1167*t*
materiais usados para, 1168*t*-1169*t*
esquema infantil de rotina, 1167*t*
para viagem, 1170
passiva(s), **1163**, **1167**, 1168*t*-1169*t*
materiais usados para, 1168*t*-1169*t*
reações adversas a, 1170
responsabilidade legal para, **1167-1170**
Imunofarmacologia, **977-1000**
Imunoglobulina antilinfócito, 999
Imunoglobulina intravenosa (IGIV), **990**, 999, 1163, 1168*t*
Imunoglobulina RH_o(D), microdose, **990-991**
preparações disponíveis, 999
Imunoglobulinas hiperimunes, **991**
Imunomodulação
equinácea na, 1126-1128
Imunomoduladores, **1067**
Imunorresistência à insulina, 753
Inalação de gás de óxido nítrico, 334
Inalante(s)
abuso de, 576
Inanrinona, 225
IND (*Investigational new drug*), 74-76

Indapamida, 260*f*, 270
dosagem da, 261*t*
Índice de massa corporal (IMC)
cálculo do, 664
Índice terapêutico, 32
Indinavir, 871*t*, **879**
interações medicamentosas com, 874*t*
Indometacina, 638*t*, **641**
farmacocinética, 39*t*
Indoramina, 155
Indução da ovulação
fármacos para, **733-734**
gonadotropinas para, 667-668, 668*f*
Indução enzimática
P450 na, 57-59, 58*t*
Indústria farmacêutica
descrição, 69-70
farmacologia e, 3
Infarto(s)
após hemorragia subaracnoide
efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre o, 204
Infarto do miocárdio agudo
contraceptivos orais e, 729
fármacos trombolíticos para, 611, 612
Infecção(ões). *Ver também tipos específicos*
eicosanoides e, 328
Infecção entérica
inibidores da bomba de prótons e, 1088-1089
Infecção helmíntica
quimioterapia das, **937-947**. *Ver também fármacos específicos*
Infecção mucocutânea
fármacos antifúngicos sistêmicos orais para, **855-856**
Infecção não tuberculosa
estreptomicina para, 824
Infecção pelo herpesvírus simples (HSV)
fármacos usados para, **862-866**
Infecção pelo HIV, 985
em crianças
imunização passiva, 1168*t*
Infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)
fármacos usados para, 883*t*, **883-885**
Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)
fármacos usados para, 883*t*, **885-886**
Infecção pelo vírus varicela-zoster (VZV)
fármacos usados para, **862-866**
imunização passiva para, 1169*t*
Infecção por ancilóstomo
albendazol para, 938-939
Infecção por citomegalovírus (CMV)
fármacos usados para, **866-869**
imunização passiva para, 1168*t*
Infecção por CMV. *Ver também* Infecções por citomegalovírus (CMV)
Infecção por HSV. *Ver também* Infecção por herpesvírus simples (HSV)
Infecção por micobactérias
fármacos usados para, 845, 846*t*
estreptomicina, 824, 843
isoniazida, 840-841
rifampicina, 841-842
Infecção por VZV. *Ver também* Infecção pelo vírus varicela-zoster (VZV)
Infecção por oxiúro
albendazol para, 938-939
Infecção por protozoário
fármacos usados para, **915-936**. *Ver também fármacos específicos e indicações*
Infecção respiratória
inibidores da bomba de prótons e, 1089
Infecção sistêmica
fármacos antifúngicos para, **849-855**
Infecção viral
fármacos usados para, **861-890**. *Ver também fármacos específicos, indicações e* Fármacos antivirais
Infertilidade
feminina
agonistas do GnRH para, 669-670
masculina
agonistas do GnRH para, 670
gonadotropinas para, 668
Inflamação
ácido nítrico e, 335-336
eicosanoides e, 328
equinácea para, 1127-1128
lipoxigenase e, 323
papel das cininas na, 302
prostaglandinas e, 322
tratamento sistêmico da, 636
Infliximabe, 649, 993
para artrite reumatoide, 649
para doença inflamatória intestinal, 1104-1106, 1105*t*
para psoríase, **1072**
Influenza
fármacos usados para, **886-887**
Infrarregulação dos receptores, 23
Infusão de insulina subcutânea contínua (IISC), dispositivos
Ingestão diária aceitável (IDA), 1002
Inibição enzimática, 58*t*, 59
Inibição pré-sináptica, 363
Inibidor do receptor do fator de crescimento
para câncer, **967-968**
Inibidores aniônicos, **689**
Inibidores da anidrase carbônica, **252-258**, 257*t*
para glaucoma de ângulo aberto, 161*t*
Inibidores da bomba de prótons
ingredientes em, 1118*t*
para doenças ácido-pépticas, **1085-1089**, 1086*f*, 1086*t*
Inibidores da calcineurina
como agentes imunossupressores, 985*t*, **986**
Inibidores da catecol-*O*-metiltransferase (COMT)
para parkinsonismo, **490-491**
Inibidores da colinesterase, 105*f*, **110-112**
overdose dos, **1035-1036**
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Inibidores da COMT
para parkinsonismo, **490-491**
Inibidores da COX
não seletivos, **640-642**
Inibidores da COX-2
seletivos, **640**
Inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)
para diabetes melito, **761**
Inibidores da DNA-girase, **834-836**. *Ver também fármacos específicos*
Inibidores da DPP-4. *Ver* Inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)
Inibidores da ECA. *Ver* Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)
Inibidores da entrada, 870*t*-871*t*, 881-882. *Ver também fármacos específicos*
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), 299
como fármacos anti-hipertensivos, **184-185**
efeitos fetais dos, 1042*t*
no tratamento da insuficiência cardíaca, **219**, **220**
farmacocinética/dosagem dos, 175*t*, 185

Inibidores da HMG-CoA-redutase, **625-627**, 626*f*
em associações de fármacos, 631
interações medicamentosas com, 1159*t*
Inibidores da interleucina 1
para gota, **655**
Inibidores da monoaminaoxidase (IMAOs)
para depressão, 527-528, 528*f*
para parkinsonismo, **490**
superdosagem de, 1034
Inibidores da progesterona, **731-734**
Inibidores da recaptação de catecolaminas
efeitos de fármacos simpatomiméticos sobre os, **143**
Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs)
dosagem dos, 535*t*
efeitos colaterais dos, 535
farmacocinética dos, 528-529, 529*t*
farmacodinâmica dos, 530*t*, 531
interações medicamentosas com, 536-537
química dos, 525-526, 527*f*
Inibidores da renina, 190, 300
Inibidores da serina-protease
para distúrbios hemorrágicos, 617
Inibidores da síntese de esteroides, **709-711**, 737
Inibidores da tirosina hidroxilase, 167
Inibidores da transferência de filamento de integrase, 871*t*, **882**
Inibidores da trombina
diretos, **607-608**. *Ver também fármacos específicos*
Inibidores da vasopeptidase, **304**
Inibidores da α-glicosidase
estruturas dos, 759*t*
para diabetes melito, **759-760**, 759*t*
Inibidores da β-lactamase, **801**
Inibidores das citosinas, **996-997**
na terapia de imunomodulação, 996-997
Inibidores de mTOR. *Ver também* Inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR)
Inibidores de protease, 870*t*-871*t*, **878-881**. *Ver também fármacos específicos*
durante a gravidez, 876, 876*t*
Inibidores diretos da trombina, **607-608**. *Ver também fármacos específicos*
orais, **608**
parenterais, **607-608**
Inibidores diretos do fator Xa orais, **607**
Inibidores do estrogênio, 731-734
Inibidores dos esteroides suprarrenais, 712
Inibidores dos leucotrienos, **349-350**
Inibidores fibrinolíticos
para distúrbios hemorrágicos, 604*f*, 616
Inibidores indiretos da trombina, 604-607, 605*f*. *Ver também fármacos específicos*
heparina, **604-607**, 605*f*
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs), 870*t*-871*t*, 876-878
Inibidores nucleosídeo/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTRs), **869-876**, 870*t*, 872*t*. *Ver também fármacos específicos*
durante a gravidez, 876, 876*t*
Inibidores pFOX
para angina de peito, 205
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)
dosagem dos, 535*t*
efeitos colaterais dos, 535
efeitos fetais dos, 1043*t*
farmacocinética dos, 528, 529*t*
farmacodinâmica dos, 530*t*, 531
interações medicamentosas com, 536, 537*t*, 1161*t*
química dos, 525, 526*f*
Inibidores suicidas, de enzimas, 59
Inibina, 726
Injetores tipo caneta portáteis
na administração de insulina, 748*t*, 750
INNTRs. *Ver também* Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs)
Inseticida(s)
botânico(s), **1008**, 1009*f*
de carbamato, **1008**, 1008*t*
exposição tóxica a, **1006-1008**, 1006*t*-1008*t*
organoclorado(s), **1006-1007**
classificação de toxicidade dos, 1006*t*
organofosforado(s), **1007-1008**
classificação de toxicidade dos, 1007*t*
Inseticidas sistêmicos vegetais, 1007
Insônia
melatonina para, 1136
Insuficiência cardíaca
aguda
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre a, 144
tratamento da, **222**
álcool e, 393-394
coenzima Q10 para, 1134
crônica
classificação da, 220*t*
tratamento da, **220-221**, 220*t*
diastólica, 211
tratamento da, 221-222
fármacos usados na, 212*t*, **221-226**. *Ver também fármacos específicos*
antagonistas dos receptores β, 162-163
antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, **219**
bipiridinas, **218**
BRA, **219**
digitálicos, **216-218**
diuréticos, 219, **265-266**
estimulantes dos receptores β-adrenérgicos, **218**
farmacologia básica dos, **215-219**
fármacos inotrópicos positivos, 212*t*, **218**
inibidores da ECA, **219**
sem efeitos inotrópicos positivos, 212*t*, **218-219**
vasodilatadores, **219**
fisiopatologia da, 212, 214-215, 214*f*
insuficiência de "alto débito", 214
sistólica, 211
terapia de ressincronização cardíaca para, 221
Insuficiência cardíaca congestiva
fármacos simpatomiméticos na, 224
Insuficiência cerebral senil
alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) para, 290
Insuficiência córtico-suprarrenal
corticosteroides sintéticos para, 703-704
Insuficiência renal
aguda
diuréticos de alça para, 259
fármacos poupadores de potássio e, 263
antagonistas do ADH e, 265
diuréticos para, **266-267**

Insuficiência sistólica, 211
Insulina asparte, 747, 748*t*, 749
Insulina detemir, 748*t*, 750
Insulina glargina, 748*t*, 749-750
Insulina glulisina, 747, 748*t*, 749
Insulina isófana, 748*t*, 749
Insulina lispro, 747, 748*t*, 749
Insulina, 743, **744-753**
  alvos para
    efeitos da, 747, 747*f*
  tratamento com, 751
Integração central
  na organização funcional da atividade autônoma, 81*f*, 89
Interações fármaco-corpo, **6-12**, 7*f*-9*f*, 10*t*-12*t*, 12*f*
Interações fármaco-receptor
  tipos de, 6, 7*f*
Interações medicamentosas, **1149-1162**, 1150*t*-1161*t*. *Ver também fármacos específicos*
  a produtos tóxicos, 60-61, 61*f*
  doenças que afetam o, 67-68, 67*t*
  durante o metabolismo dos fármacos, 66-67, 66*t*, 67*t*
  em lactentes e crianças, 1045, 1045*t*
  fetal
    durante a gravidez, 1040
  mecanismos farmacocinéticos das, 1149, 1161
  mecanismos farmacodinâmicos das, 1161
  Metabolismo dos fármacos, **61-68**
  no idoso, 1052-1053, 1052*t*
  placentário
    durante a gravidez, 1040
  previsibilidade das, **1149-1162**
  toxicidade combinada, 1161-1162
Interações medicamentosas antidepressivo-CYP450, 537*t*
Interações medicamentosas do citocromo P450 (CYP) com antidepressivos, 537*t*
Interferona(s), **882-887**, **995**
  propriedades da(s), 995*t*
  usos dermatológicos da(s), 1078*t*
Interferona α-2a
  para infecção pelo HBV, 883*t*
Interferona α-2b
  para infecção pelo HBV, 883*t*
Interleucina(s)
  propriedades da(s), 995*t*- 996*t*
interleucina-1
  Inibidores
    para gota, **655**
Interleucina-2, 999
Interleucina-11
  fármacos que simulam as ações da, 591*t*, 594-595
  usos clínicos da, 591*t*, 594-595
Intermediário etilenoimônio, 152, 152*f*
Intervenção na concentração-alvo, **47-49**
  dose de manutenção, 46
  no planejamento de um esquema de dosagem racional, **45-47**, 47*f*
Intestino
  ações do PTH, do FGF23 e da vitamina D sobre o, 774*t*
  distúrbios do, 1091-1114
Intoxicação(ões). *Ver também tipos específicos*
  colinérgica(s)
    por fármacos antimuscarínicos, 122-123
  do esporão do centeio (*ergot*), 287
  hemodiálise na(s), 1031, 1031*t*, 1032
  mercúrio, 1014*t*, **1019-1021**
  morte por, 1028
  por arsênico, 1014*t*, **1017-1019**
  por chumbo orgânico, 1014*t*, 1016
  por chumbo, **1013-1017**
  por cogumelos
    fármacos antimuscarínicos para, 123
  por dióxido de enxofre, **1004**
  por gás arsina, 1019
  por glicol, 398, 1037
  por metais pesados, **1013-1021**. *Ver também tipos específicos e* Metais pesados
  por metanol, **1037**
  por monóxido de carbono, **1003-1004**, **1035**, 1036*t*
  tratamento da(s), **1027-1038**
INTRs. *Ver também* Inibidores nucleosídeo/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTRs)
Intubação endotraqueal, 456
Intubação traqueal
  fármacos bloqueadores neuromusculares para, 476
Iodeto(s)
  atividade antitireoidiana do(s), **689**
  efeitos fetais do(s), 1042*t*
  metabolismo do(s), 681
Iodeto de potássio
  preparações disponíveis, 695
Iodo
  como antisséptico/desinfetante, 895
  durante a lactação, 1048*t*
  radioativo
    atividade antitireoidiana do, **689**
    para doença de Graves, 692
Iodóforo(s)
  como antisséptico/desinfetante, 895
Iodopovidona
  como antisséptico/desinfetante, 895
  preparações disponíveis, 898
Iodoquinol, 929*f*, 935
  para amebíase, **929-930**
Ioimbina, 155
Íon cálcio, 25
Ionização
  de ácidos e bases fracos, 10-12, 11*t*, 12*f*, 12*t*
Ipratrópio, 127, 347, 355
  para DPOC, 121, 353
Irbesartano, 190, 224
Irinotecana
  aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
Irrigação intestinal completa
  para intoxicação pelo ferro, 586
Irritante(s)
  gases
    intoxicação por, 1036*t*
  medicamentos dermatológicos tópicos como, 1063*t*
IRSNs. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs)
Isocarboxazida
  dosagem da, 535*t*
Isoeicosanoide, 317
Isoetarina, 355
Isoflurano, 432*f*, 446
  propriedades farmacológicas do, 432*f*, 433*t*
Isolan
  classificação de toxicidade do, 1008*t*
Isoniazida, 840-841, 848
  durante a lactação, 1048*t*
  para tuberculose, **840-841**, 840*t*
Isoproterenol, 136*f*, 138*t*, 139*f*, **141**, 148, 343*f*, 355
  constantes de ionização do, 11*t*
  para asma, 343
  respostas cardiovasculares ao, 138*t*
Isospora belli
  fármacos usados para, 931*t*

Isotretinoína
efeitos fetais da, 1042*t*
para acne, **1070**
Isradipino
farmacologia clínica do, 202*t*
Istaroxima
no tratamento da insuficiência cardíaca, 218
Itraconazol, 853*f*, 858
para infecções sistêmicas, **854**
propriedades farmacológicas do, 854*t*
Ivermectina, **940-941**
para infecções helmínticas, 938*t*, **940-941**

J

Jin Bu Huan
riscos associados ao, 1127*t*
Junção neuromuscular
distúrbios da
fármacos colinomiméticos para, 108-109
efeitos dos fármacos colinomiméticos sobre a
de ação direta, 102*t*, 104-105
de ação indireta, 107
Junções autônomas
anatomia das, 82

K

Kava-kava
riscos associados à, 1127*t*

L

Labetalol, 155, 158*f*, 159*t*, **162**, 167, 189
como fármaco hipertensivo, 179-180
para emergências hipertensivas, 156
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para, 40*t*
Lacosamida
para crises convulsivas, **413-414**
Lactação
efeitos do cardo-mariano sobre a, 1132
fisiológica
agonistas da dopamina para, 673
uso de fármacos durante a, **1046-1047**, 1048*t*
β-Lactamase, ensaio
para infecções de etiologia conhecida, 903
Lactente(s)
terapia farmacológica para, **1044-1046**
Lactulose
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Lamivudina, 863*f*, 871*t*, **874**, 889
para infecção por HBV, 883*t*, **884-885**
durante a gravidez, 876, 876*t*
Lamotrigina, 414*f*, 427, 519
para transtorno bipolar, 517
para crises convulsivas, **414**
Lanreotida, 666, 677
Lansoprazol, 1086*f*, 1111
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
farmacocinética do, 1086*t*
Latanoprosta, 315, 328
Lavagem gástrica
na descontaminação do paciente envenenado, 1032
Laxantes osmóticos, **1093**
Laxativo(s), **1092-1094**. *Ver também tipos específicos*
ingredientes em, 1122*t*
Laxativos estimulantes, **1093-1094**
Laxativos formadores de massa, **1093**, 1112
LDLs. *Ver* Lipoproteína(s) de baixa densidade (LDLs)
Leflunomida, **645**, 656, 999
como fármaco imunossupressor, **989**, 999
Lei de difusão de Fick, 10
Leiomiomas
uterinos
gonadotropinas nos, 670
Leishmaniose
fármacos usados para, 931*t*, 933-934
pentamidina para, 932
Leite de magnésia, 1112
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Lenalidomida, 988, 999
para mieloma múltiplo, 971
Lepirudina, 607, 617
Lesão hepática
efeitos do cardo-mariano sobre a, 1131-1132
Lesão neural
anestésicos locais e, 458-459
Letrozol, 733, 740
Leucemia linfocítica crônica (LLC)
imunização passiva para, 1168*t*
Leucemias
fármacos quimioterápicos para, **969-970**
linfocítica crônica
imunização passiva para, 1168*t*
Leu-encefalina, 544, 544*t*
Levalbuterol, 355
Levetiracetam, 414*f*, 427
para crises convulsivas, **414-415**
Levobunolol, 161, 167
Levobupivacaína, **460**, 463
Levocabastina, 292
Levocetirizina, 292
Levodopa
constantes de ionização da, 11*t*
interações medicamentosas com, 488, 1160*t*
Levofloxacino, 835*f*, 838
dosagem do, 840*t*, 838
farmacocinética do, 836*t*
usos clínicos do, 836
Levonorgestrel, 740
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Levopropoxifeno, 559
Levorfanol, 559, 562
farmacocinética do, 545*t*
Levosimendano, 212
no tratamento da insuficiência cardíaca, 218
Levotiroxina, 687-688, 695
Lidocaína, 240*f*, 249, 451*t*, **461**, 463
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos cardíacos da, 237*t*, 240, 240*f*
farmacocinética da, 39*t*, 452*t*
para arritmias cardíacas, **237-241**
para dor crônica, 550
Ligação às proteínas
de capacidade limitada
em medidas de concentrações de fármacos, 49
de fármacos
durante a gravidez, 1040
plasmática
importância da, 49
Ligação eletrostática, 4
Ligação(ões) fármaco-receptor, **4**
Ligações fármaco-receptor, 4
Ligações hidrofóbicas, 4
Ligante RANK (RANKL), 771
Linaclotida
no tratamento da constipação intestinal, 1094
Linagliptina
para diabetes melito, 761, 766

Lincomicina, 819
Lindano, **1068**
  classificação de toxicidade do, 1006*t*
Linestrenol, 723*t*
Linezolida, 817, 819
  para tuberculose, 845
Linfócitos T, 978-981, 979*f*, 980*f*
Linfoma(s)
  Hodgkin
    fármacos quimioterápicos para, **970-971**
  não Hodgkin
    fármacos quimioterápicos para, **971**
Liotironina, 687-688, 695
Lipodistrofia
  insulina e, 753
Lipopeptídeos
  farmacocinética e dosagem dos, 798*t*
Lipoproteína de alta densidade (HDL), 619-621
  deficiência de, 624-625
Lipoproteína lipase, 620
Lipoproteína(a), 619, 620
Lipoproteína(s), 619. *Ver também tipos específicos, p. ex.,* Lipoproteínas de alta densidade (HDLs)
  distúrbio da(s), **621-622**, 622*t*, 623*t*
  estrutura da(s), 620
  metabolismo da(s), **620-621**, 621*f*
  síntese e catabolismo da(s), 620, 621*f*
Lipoproteínas de baixa intensidade (LDLs), 619, 620
Lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs), 619
Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), 619, 620, 621*f*
Lipoxigenase(s)
  efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre a(s), 323
  produtos da(s), 316-317, 316*f*
Lipoxina(s), 317
Líquido cerebrospinal (LCS)
  fármacos antimicrobianos no, 908, 909*t*
Liraglutida
  para diabetes melito, 760-761, 766
Lisinopril
  farmacocinética/dosagem do, 175*t*, 190, 224
Lítio
  durante a lactação, 1048*t*
  efeitos fetais do, 1042*t*
  farmacocinética do, 40*t*, 514, 514*t*
  interações medicamentosas com, 516, 1160*t*
  para transtorno bipolar, **513-517**
L-Norgestrel
  dosagem de, 731*t*
  propriedades do, 723*t*
Loa loa
  citrato de dietilcarbamazina para, 940
Lobelina, 100*f*
Lomefloxacino
  farmacocinética do, 836*t*, 838
Lomustina
  aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Loperamida, 558
  para diarreia, 1095, 1112
Lopinavir, 871*t*, **879-880**
Lopinavir/ritonanir, 889
  durante a gravidez, 876, 876*t*
  interações medicamentosas com, 874*t*
Loracarbefe, 807
Loratadina
  da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
  dosagem de, 279*t*, 292
Lorazepam
  dosagem de, 383*t*
  farmacologia do, 377*t*, 439*t*
  para epilepsia, 420
  preparações disponíveis, 387, 400, 427, 446
Lorcaserina
  no tratamento da obesidade, 664*q*, 665*t*
Losartano
  farmacocinética/dosagem de, 175*t*, 185, 190, 224
Lovastatina, 626*f*, 633
Loxapina
  dosagem de, 519
  vantagens e desvantagens da, 509*t*
LSD
  uso abusivo de, 569*t*, 573
L-Triptofano
  estrutura do, 281*f*
Lubiprostona
  para síndrome do intestino irritável, 1097, 1112
  no tratamento da constipação intestinal, 1094
Lumefantrina, 918*f*
  para malária, **927**
  usos clínicos da, 917*t*

M

MABs. *Ver também* Anticorpos monoclonais (MABs)
Maconha
  uso abusivo da, 572
Macrolídeos, **813-815**. *Ver também fármacos específicos*
  interações medicamentosas com, 1161*t*
  na estimulação da motilidade gastrintestinal, **1092**
Mácula densa
  na liberação de renina, 296, 297*f*
Mafenida, 837
Magnésio
  digitálicos com, 218
  para arritmias cardíacas, **246**
Magnésio, hidróxido
  como antiácido, 1083
  na constipação intestinal, 1093, 1112
Ma-huang
  riscos associados a, 1127*t*
Malária, **915-927**
  falciparum
    resistente à cloroquina
      tratamento de, 926
    tratamento de, 920, 920*t*, 922
  fármacos usados para, **915-927**. *Ver também fármacos específicos e* Antimaláricos
  ovale
    tratamento de, 924
  parasitas, ciclo de vida dos, 915, 916*f*
  prevenção de
    fármacos usados para, 919*t*
  quimioprofilaxia da, 922, 924
  vivax
    tratamento de, 924
Malation, **1068**
  classificação de toxicidade e, 1007*t*
  estrutura do, 106*f*
Maleato de trimipramina
  dosagem da, 535*t*
Mama(s)
  efeitos dos contraceptivos orais sobre a(s), 727
Manipulação do pH urinário
  na descontaminação do paciente intoxicado, 1032
Manitol, 270
Maprotilina, **527-530**
Maraviroque, 871*t*, **881-882**, 889
  interações medicamentosas com, 874*t*

Marca registrada, 76
Matéria médica
definição, 1
Maturação
feminina
efeitos dos estrogênios sobre a, 719-720
masculina, 735
Mebendazol, **941-942**, 946
para infecções helmínticas, 938*t*, **941-942**
Mecamilamina, 124, 127, 189
Mecanismo efetor, 6
Mecanismo receptor-efetor
efeitos benéficos e tóxicos de fármacos relacionados com, 33-34
Mecanismos de sinalização
ação de fármacos e, **21-29**, 21*f*-28*f*, 26*t*
canais regulados por ligantes, 23-24, 24*f*
canais regulados por voltagem, 23-24, 24*f*
enzimas transmembrana reguladas por ligantes, 22-23, 23*f*
fosforilação e, 29
interação entre, 29
proteínas G, 25-26, 25*f*, 26*f*, 26*t*
receptores de citosinas, 23, 24*f*
receptores intracelulares para agentes lipossolúveis, 21-22, 21*f*
regulação dos receptores, 25-26, 27*f*
segundos mensageiros, 25-26, 25*f*, 26*f*, 26*t*, 28-29, 28*f*
transmembrana, 21, 21*f*
Mecasermina, **665**, 677
Meclizina
dosagem da, 279*t*, 292
para náuseas e vômitos, 1100
Meclofenamato de sódio, 656

Mecloretamina, 954*f*
aplicações clínicas e toxicidade da, 956*t*
Medicamentos fitoterápicos, **1125-1138**. *Ver também tipos específicos*
Medicare Modernization Act de 2003, 1146
Medo do palco
antagonistas dos receptores β para, 164
Medroxalol, 162
Medroxiprogesterona,
propriedades da, 723*t*
Mefenitoína
para crises convulsivas, **409**, 427
Mefloquina
na prevenção da malária em viajantes, 919*t*
para malária, 919*t*, **923**
usos clínicos da, 917*t*
Mefobarbital, 387, 427
Meglitinida
para diabetes melito, 756, 756*t*, 766
Meia-vida sensível ao contexto, 440
Meia-vida, 39*t*-40*t*, 42, 42*f*
como variável farmacocinética, 48
Melagatrana, 607
Melanoma maligno
fármacos quimioterápicos para, **974**
Melarsoprol
usos clínicos para, 933
Melatonina, **283**, **1135-1136**
Melfalano, 954*f*
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Meloxicam, **640**, 656
propriedades do, 638*t*
Memantina
para doença de Alzheimer, 1055
Membrana celular ativa, 230-231, 231*f*
Memória glicêmica, 752
Menopausa, 715, 716*f*
Menotropinas, 666, 678
Mepenzolato, 127
Meperidina, 40*t*, 557, 562
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
efeitos sobre o sistema cardiovascular, 551-552
farmacocinética da, 40*t*, 545*t*
uso abusivo de, 572
Mepivacaína, 451*t*, **461**, 463
propriedades farmacocinéticas da, 452*t*
Meprednisona
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Meprobamato, 375*f*
Mequinol, **1068-1069**
6-Mercaptopurina (6-MP)
mecanismo de ação da, 961, 961*f*
para doença inflamatória intestinal, **1103-1104**
Meropenem
farmacocinética e dosagem do, 798*t*, 802
Mesalazina, 1112
Mesantoína, 427. *Ver também* Mefenitoína
Mescalina
uso abusivo de, 569*t*, 573
Mesilato de bromocriptina, 678
Mestranol, 718*f*
Metabolismo
efeitos da histamina sobre o, 276
efeitos do estrogênio sobre o, 720
efeitos do *ginkgo* sobre o, 1130
efeitos do glucagon sobre o, 762-763
efeitos dos antagonistas dos receptores β sobre o, 160
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 728
efeitos dos corticosteroides sintéticos sobre o, 706
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 512
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre o, 139
Metabolismo do osso
efeitos das prostaglandinas sobre o, 322
Metabolismo dos lipídeos
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 728
Metabolismo fetal de fármacos
durante a gravidez, 1040
Metabolismo placentário dos fármacos
durante a gravidez, 1040
Metabolismo ultrarrápido, 63-64
Metabólitos derivados do citocromo P450
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre os, 323
Metabolizadores extensos, 64
Metabolizadores, de fármacos
extensos, 64
pobres, 63
ultrarrápidos, 63-64
Metacolina
propriedades da, 99, 100*t*
Metadona, 557, 562
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais da, 1042*t*
farmacocinética da, 545*t*
Metais pesados
como antissépticos/desinfetantes, **897**
toxicologia dos, **1013-1321**. *Ver também tipos específicos*
chumbo, **1013-1018**
mercúrio, 1014*t*, **1019-1021**
Metal(is)
como poluente(s) ambiental(is), **1010-1011**
Metalenestrila
dosagem do, 719*t*

Metaloproteína(s)
interações do óxido nítrico com, 331-332
Metanfetamina, 148
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 142
Metanois da quinolina, 918*f*
Metanol
farmacologia do, **397-398**, 398*f*, 400
Metantelina, 127
Metaproterenol
para asma, 344, 355
Metaraminol, 148
constantes de ionização do, 11*t*
Metaxalona, 481
Metazolamida, 270
dosagem da, 257*t*
Metenamina, 898
como antisséptico urinário, **893**
Metencefalina, 544, 544*t*
Metescopolamina, 127
Metformina, 757, 766
Meticlotiazida, 270
dosagem de, 261*t*
Metilação, 60*t*
Metilcelulose, 1093, 1112
Metildopa
como fármaco anti-hipertensivo, **175-176**, 175*t*
constantes de ionização da, 11*t*
farmacocinética/dosagem da, 175*t*, 176
Metileno-dioximetanfetamina (MDMA)
uso abusivo de, 577-578
Metilergonovina, 291
Metilfenidato, 142
para TDAH, 146
Metilnaltrexona, 560, 562
Metil-paration
classificação de toxicidade do, 1007*t*
Metilprednisolona
preparações disponíveis, 712, 1112
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Metiltestosterona, 735*t*, 740
na terapia de reposição
dosagem de, 736*t*
Metiltiouracila
efeitos fetais da, 1042*t*
Metilxantina(s)
para asma, **344-346**
Metimazol
para doenças de Graves, 692, 695
Metipranolol, 167
Metirapona, **710**
Metirosina
para feocromocitoma, 156, 167
Metocarbamol, 481
Metoclopramida
na estimulação da motilidade gastrintestinal, **1092**
para náuseas e vômitos, 1100
Método duplo-cego, 72
Método simples-cego, 72
Metoexital, 446
propriedades farmacológicas do, 439*t*
Metolazona
dosagem da, 261*t*
Metomil
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Metoprolol, 159*t*, **161**
como fármaco anti-hipertensivo, 175*t*, 179
constantes de ionização do, 11*t*
farmacocinética do, 40*t*
preparações disponíveis, 167, 189, 225
Metotrexato, **645**, **958**
aplicações clínicas e toxicidade do, 959*t*
como fármaco imunossupressor, 989
constantes de ionização do, 11*t*
efeitos colaterais do, 645, 1104
efeitos fetais do, 1043*t*
farmacocinética do, 40*t*, 645, 1104
farmacodinâmica do, 40*t*, 1104
indicações para, 645
mecanismos de ação do, 645
para câncer, **958**
para doença inflamatória intestinal, **1104**
usos clínicos do, 1043*t*
Metoxamina, 136*f*, **141**
para hipotensão aguda, 144
Metoxicloro
classificação de toxicidade do, 1006*t*
Metoxssaleno, **1069**
Metrifonato, **942**
para infecções helmínticas, 938*t*, 942
Metronidazol, **891-892**
efeitos colaterais do, 929
efeitos fetais do, 1043*t*
farmacocinética do, 40*t*, 928
interações medicamentosas com, 610*t*
para acne, 1064
para amebíase, **927-929**, 928*t*
preparações disponíveis, 898, 935
Metsuximida, 427
para crises convulsivas, **418**
Mevalonato, 626*f*
Mexiletina
ações sobre a membrana, 238*t*
para arritmias cardíacas, **241**
para dor crônica, 550
Mibefradil, 203
Micafungina, 855, 857
Micobactérias
atípicas
fármacos ativos contra, 845, 846*t*
Micofenolato de mofetila, 646
como fármaco imunossupressor, 985*t*, 987, 999
efeitos fetais do, 1043*t*
usos dermatológicos do, 1078*t*
Miconazol, 858
da prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Microrganismos
destruição química e física dos termos relacionados com, 894*t*
MicroRNA (miRNA), 2
Microsporidea
fármacos usados para, 931*t*
Midazolam, 438*f*
farmacocinética do, 40*t*
preparações disponíveis, 387, 446
Midodrina, **141**, 148
Midríase, 118, 119*f*
Mieloma múltiplo
fármacos quimioterápicos para, **971**
Mifepristona (RU-486), **710-711**, **731-732**
Miglitol
para diabetes melito, 759, 766
Milnaciprana, 525-529
dosagem de, 535*t*, 539
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 143
Milrinona, 225
Miltefosina
usos clínicos da, 934
Mineralocorticoides, **708-709**. *Ver também fármacos específicos*
aldosterona, **708**
antagonistas dos, **711**
fludrocortisona, **709**
Minociclina, 812, 819
Minoxidil
como fármaco antidepressivo, **181**, 181*f*, 189
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
farmacocinética/dosagem do, 175*t*, 181

Miocardiopatia
álcool e, 393-394
Miopatia induzida por estatinas
prevenção da
coenzima Q10 na, 1134
Miopatia
Coenzima Q10 na, 1134
Miose
analgésicos opioides e, 551, 551*t*
miRNA, 2
Mirtazapina, 527, 530
dosagem de, 535*t*
Misoprostol, 315, 327, 1090
efeitos fetais do, 1043*t*
preparações disponíveis, 329, 1111
Misturas de ergotamina, 292
Misturas de lidocaína, 463
Misturas de oxicodona, 562
Misturas de pioglitazona, 766
Misturas de rosiglitazona, 766
Mitomicina
para câncer, **966**
aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
Mitotano, **711**
Mitoxantrona
para câncer, 965
Mivacúrio
efeitos teciduais do, 474*t*
farmacocinética do, 467, 470*t*
farmacodinâmica do, 470*t*
Mixedema
doença arterial coronária e, 691
Modafinila
efeitos dos fármacos simpatomiméticos, 142-143
para narcolepsia, 146, 148
Moduladores alostéricos, 19
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênios (MSREs), 732*f*
na homeostasia do mineral ósseo, 775
Moexipril
preparações disponíveis, 190, 224
Molécula(s)
portadora especial, 9, 9*f*
transporte, 9, 10*t*
Molindona
dosagem de, 510*t*, 519
Mometasona, 355
Monistat 1, 858. *Ver também* Tioconazol
Mono-oxigenase(s), 55
Monoamina(s)
como neurotransmissor do SNC, 370
depressão maior e, 523, 524*f*
Monoaminoxidase (MAO)
metabolismo das catecolaminas, 87, 88*f*
Monobactâmico(s), **801**, 807
Monobenzona, **1068-1069**
Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 1081
como segundo mensageiro, 25, 26, 28, 28*f*
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)
como segundo mensageiro, 29
Monoiodotirosina (MIT), 681
Mononitrato de isossorbida, 197, 209
Monóxido de carbono, TLVs do, 1004*t*
Montelucaste, 329, 349, 349*f*, 355
Morfina, 556. *Ver também* Analgésicos opioides
constantes de ionização da, 11*t*
efeitos sobre os sistemas orgânicos, **549-552**
farmacocinética da, 40*t*, 545*t*
farmacodinâmica da, 40*t*, **546-552**
fonte de, 543
mecanismo de ação da, 546-549, 547*f*-549*f*
metabolismo da, 545-546
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para, 40*t*
Morfinanos
com ações mistas nos receptores, 558
fortes, 556
Moricizina
para arritmias cardíacas, **241**
Morte dependente de concentração, 823, 907
Morte dependente de tempo, 907
Morte sinérgica, 823
Movimento de circuito, 234, 234*f*
Moxifloxacino, 835, 835*f*, 838
farmacocinética do, 836*t*
Mudanças no estilo de vida
envelhecimento e, 1053
Mupirocina, **892**, 898
tópica, **1063**
Muromonabe-CD3, **990**, 999
Muscarina, 100*f*
Músculo
efeitos da insulina sobre o, 746, 747*t*
Músculo cardíaco
efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre o, 203-204
Músculo liso
bronquiolar
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre o, 90*t*
efeitos da histamina sobre o, 276
contração do
bloqueadores dos canais de cálcio no controle da, 194, 195*f*
do sistema reprodutor
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 320
efeitos da lipoxigenase sobre o, 323
efeitos das metilxantinas sobre o, 346
efeitos do álcool sobre o, 391
efeitos do glucagon sobre o, 763
efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre o, 203
efeitos dos digitálicos sobre o, 217
fármacos com ações importantes sobre o, **273-357**
geniturinário
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre o, 90*t*
nitratos/nitritos no
mecanismo de ação dos, 196*f*, 197
uterino
efeitos dos alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) sobre o, 289
efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o, 437
vascular
efeitos da nitroglicerina sobre o, 196*f*, 197
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 320
efeitos dos alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) sobre o, 288*t*, 289, 289*f*
efeitos dos nitratos/nitritos sobre o, 196*f*, 197
peptídeos e, **295-312**
Musculoesquelético
efeitos da serotonina sobre o, 284
efeitos das metilxantinas sobre o, 346
efeitos do dantroleno sobre o, 479
efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre o, 204

N

Na^+/K^+-ATPase
atividade da, 212
Nabilona
para náuseas e vômitos, 1100, 1112
uso abusivo da, 572-573
Nabumetona, **642**
N-Acetiltransferases (NATs), 60

Nadolol, 161
como fármaco anti-hipertensivo, 179
propriedades do, 159*t*
NADPH-citocromo P450
oxidorredutase, 55
Nafazolina, 148
Nafazolina/feniramina
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Nafcilina
dosagem de, 795*t*
efeitos colaterais da, 796-797
farmacocinética da, 794-795
Naftifina, 858
tópica, **1065**
Nalbufina, 558, 562
farmacocinética da, 545*t*
Nalmefeno, 560
Naloxona, 559-560
como antídoto para intoxicação, 1033*t*
farmacocinética da, 560
para uso abusivo de opioides, 572
usos clínicos da, 560
Naltrexona, 560
no tratamento da adicção, 578
no tratamento do alcoolismo, 396-397
Nandrolona, decanoato de, 735*t*, 740
Naproxeno, 638*t*, **642**
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
preparações disponíveis, 656
Naratriptana
farmacocinética da, 286*t*
Narcolepsia
modafinila para, 146
Natalizumabe, **993**, 999
Natamicina, 858
Nateglinida
para diabetes melito, 756, 766
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 1005-1006
National Research Council (NRC), 910
Náuseas e vômitos
analgésicos opioides e, 551, 551*t*
da gravidez
antagonistas dos receptores H_1 para, 280
fármacos usados para, **1097-1100**. *Ver também fármacos específicos e* Antieméticos
induzidos por quimioterapia
antagonistas dos receptores 5-HT_3 para, 1099
patogenia de
vias neurológicas envolvidas na, 1097, 1098*f*
pós-operatórios e pós-irradiação
antagonistas dos receptores 5-HT_3 para, 1099
Náuseas
antagonistas dos receptores H_1 para, 278, 279*t*
NDA, 75-76
Nebivolol, **161**
como fármaco anti-hipertensivo, 179-180
farmacocinética/dosagem do, 175*t*
preparações disponíveis, 167, 189, 225
propriedades do, 159*t*
Nedocromila
para asma, **348-349**, **352**
Nefazodona
dosagem da, 535*t*
farmacocinética da, 529, 529*t*
farmacodinâmica da, 530*t*, 531
química da, 526, 527*f*
Nefrolitíase
diuréticos para, **267**
Néfron
segmentos do, 252*t*
Nelfinavir, 871*t*, **880**, 889
interações medicamentosas com, 874*t*
Nematódeos
fármacos usados para, 938*t*
Neoendorfina(s)
α e β, 544
Neomicina, **826-827**, 828
tópica, 827, **1064**
Neonato(s)
absorção de fármacos orais em, 1044, 1044*t*
características farmacodinâmicas especiais em, 1046
doença de Graves em, 693
meias-vidas dos fármacos em, 1045*t*
Neoplasia(s) maligna(s)
secundária(s)
fármacos quimioterápicos para, **974**
Neoplasias da tireoide, **694**
Neoplasma(s), **949**
tireoide, **694**
Neostigmina, **105-106**, 112
Nervos adrenérgicos
cotransmissores nos, 87
Nervos colinérgicos
cotransmissores nos, 87
Nesiritida
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
preparações disponíveis, 225, 270
Netilmicina, **826**
Neurocinina A, 307
Neurocinina B, 307
Neurocisticercose
albendazol para, 939
praziquantel para, 944
Neuroleptoanestesia, 509
Neuroléptico(s), 501
Neurônio(s)
de circuito local, 365, 365*f*
de projeção, 365, 365*f*
NANC
substâncias transmissoras encontradas em, 83*f*, 84*t*, **87-88**
no parkinsonismo, 483, 485*f*
relé(s), 365, 365*f*
Neurônios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC)
substâncias transmissoras encontradas nos, 83*f*, 84*t*, **87-88**
Neuropeptídeo Y, **309**
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
efeitos inibitórios do, 92*t*
Neurotensina, **308**
Neurotransmissão
efeitos da prostaglandina sobre a, 321
Neurotransmissor(es)
central(is)
identificação dos fármacos do SNC e, **364**
depressão maior e, 523, 524*f*
Neutropenia, 581
induzida por quimioterapia
G-CSF para, 593, 593*f*
Nevirapina, 871*t*, **877-878**, 889
interações medicamentosas com, 874*t*
durante a gravidez, 876, 876*t*
New Drug Application (NDA), 75-76
Niacina
para hiperlipidemias, **627-628**
Nicardipino
efeitos sobre os sistemas orgânicos, 204
farmacologia clínica do, 202*t*
Niclosamida, para infecções helmínticas, 938*t*, **942-943**
Nicotina
como pesticida, 1008
constantes de ionização da, 11*t*
estrutura da, 100*f*

toxicidade da
aguda, 109-110
crônica, 110
uso abusivo de, 574-575
tratamento da, 574-575
Nifedipino, 190, 203*f*, 209
dosagem de, 175*t*
farmacocinética do, 40*t*, 175*t*
farmacologia clínica do, 202*t*
Nifurtimox
usos clínicos do, 934
Nilotinibe
para câncer, **966-967**, 967*t*
Nilutamida, 739-740
Nirvanol, 409
Nisoldipino, 209
farmacologia clínica do, 202*t*
Nistatina, 858
tópica, **856**, **1066**
Nitazoxanida, **933**
Nitração da tirosina
interações do óxido nítrico com, 333, 333*t*
Nitrato de gálio
para hipercalcemia, 778-779, 786
Nitrato de prata, 897, 898
Nitratos orgânicos, 334
Nitratos/nitritos
carcinogenicidade dos, 200, 200*t*
no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, 220
para angina de peito, **195-201**
Nitrazepam
para epilepsia, 420
Nitrendipino
farmacologia clínica do, 202*t*
Nítrico, óxido, **331-337**
como neurotransmissor do SNC, 370-371
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Nítrico sintase (NOS), óxido
isoformas da
propriedades das, 331, 332*t*
Nitrito de amila, 197
Nitritos orgânicos, 334
Nitrofurantoína, 898
como antisséptico urinário, **892-893**
Nitrofurazona, 898
Nitrogênio, óxido, 332, 333*t*
exposição tóxica a, **1004-1005**
Nitroglicerina, 195-201
Nitroprusseto de sódio, **182**, 334. *Ver também* Nitroprusseto
como fármaco anti-hipertensivo, **182**
farmacocinética/dosagem de, 182
Nitroprusseto, 189. *Ver também* Nitroprusseto de sódio
Nitroso, óxido
propriedades farmacológicas do, 433*t*
Nitrossoureia(s)
para câncer, **955**, **957**
Nitrovasodilatadores
para angina de peito, **201**
Nizatidina
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
vs. outros antagonistas dos receptores H_2, 1083*t*
NOP (receptor de nociceptina), 544
Norepinefrina, 136*f*, 138*t*, **141**, 148
como neurotransmissor do SNC, 367*t*, 370
constantes de ionização da, 11*t*
curvas de dose-resposta, 152, 153*f*
efeitos inibitórios da, 92*f*
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
para hipotensão aguda, 144
Noretinodrel
propriedades do, 723*t*
Norfloxacino, 835, 836*t*, 838
Norgestrel
dosagem de, 731*t*
Nortriptilina, 527*f*, 539
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
dosagem de, 535*t*
farmacocinética da, 40*t*
farmacodinâmica da, 40*t*, 530*t*
Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug (IND), 74-76
N-Oxidação, 56*t*
NRC. *Ver National Research Council* (NRC)
Núcleo *accumbens*, 566
Núcleos da base
circuito dos, 483, 484*f*
Nutrição
efeitos dos inibidores da bomba de prótons sobre a, 1088

O

o-Benzil-*p*-clorofenol, 895
Obesidade
tratamento da, 665*t*
Obstrução urinária
antagonistas dos receptores α para, 156
Oclusão
como fator na resposta farmacológica a medicamentos dermatológicos, 1061
Octreotida, 665-666, 665*f*, 678
efeitos colaterais da, 1095
para diarreia, **1095**
para hemorragia de varizes, **1108**
usos clínicos da, 1095
Ofatumumabe, 991, 999
o-Fenilfenol, 895
Ofloxacino, 838
farmacocinética do, 836*t*
Oftalmopatia
relacionada com doença da tireoide, 693
Olanzapina, 504*f*, 519
dosagem da, 510*t*
para doença de Huntington, 495
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Óleo mineral
como amolecedor do bolo fecal, 1093
Olho(s). *Ver também* Distúrbios oftalmológicos
câmara anterior do(s)
estruturas da, 95*f*
distúrbios do(s)
fármacos colinomiméticos para, 108
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre o(s), 90*t*
efeitos da serotonina sobre o(s), 284
efeitos das prostaglandinas sobre o(s), 322
efeitos de intoxicação sobre o(s), 1029
efeitos dos antagonistas dos receptores β sobre o(s), 160, 161*t*
efeitos dos fármacos antimuscarínicos sobre o(s), 118, 119*f*
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o(s), 512
efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares sobre o(s), 125
efeitos dos fármacos colinomiméticos sobre o(s)
de ação direta, 102, 102*t*
de ação indireta, 107
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre o(s), 138
farmacologia do(s), 93, 95*f*

Oligonucleotídeos antissentido (ANOs), 2
Olmesartano, 190, 225
Olopatadina, 292
Olsalazina, 1101*f*, 1112
Omalizumabe, **993**
  para asma, 350
  preparações disponíveis, 355, 999
Omecantiv mecarbil, 212
Omeprazol
  da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
  farmacocinética do, 1086*t*
Oncocercíase
  ivermectina para, 941
Oncogene
  câncer relacionado com, 950
Ondansetrona, 287, 1097*f*, 1111
  para náuseas e vômitos, 1098-1099
Ópio, 543
Opioide(s), **572**
  superdosagem de, **1037**
  uso abusivo de, 569*t*, 572
    tratamento do, 572
Opistorquíase
  praziquantel para, 944
Oprelvecina, 594, 598
Optometristas
  autoridade para prescrever, 1144-1145, 1144*t*
Orfanina FQ, 544
Orfenadrina
  para parkinsonismo, 492*t*, 498
Organificação do iodeto, 682
Organofosforado(s)
  duração de ação do(s), 106*t*
  para intoxicação colinérgica, 123
  usos terapêuticos para, 106*t*
Orlistate
  da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
  no tratamento da obesidade, 664, 665*t*
Orthoclone OKT3, 999. *Ver também* Muromonabe-CD3
Orto-ftalaldeído, 896, 898
Oseltamivir
  para *influenza*, **886-887**, 889
Osmolalidade sérica
  na avaliação da intoxicação, 1030, 1031*t*
Osso(s)
  doença de Paget, **784**
  efeitos das tetraciclinas sobre o(s), 812
  efeitos do PTH, do FGF23 e da vitamina D sobre o(s), 774*t*
Osteoartrite
  no idoso, 1057
Osteodistrofia intestinal, **782**
Osteodistrofia
  intestinal, **782**
Osteoporose, **782-783**, 782*f*
  androgênios na, 736
Ototoxicidade
  aminoglicosídeos e, 824
  diuréticos de alça e, 260
Ovário, **715-732**
  efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 727
  funções do, 715-716
    distúrbios nas, 716
  mecanismo de ação do, 718-719
Overdose de fármacos. *Ver também fármacos específicos*
  hemodiálise na, 1031, 1031*t*, 1032
Oxacilina
  dosagem de, 795*t*
Oxaliplatina
  aplicações clínicas e toxicidades, 956*t*
Oxalúria entérica, **785**
Oxamniquina, **943**
  para infecções helmínticas, 938*t*, **943**
Oxandrolona, 735*t*, 740
Oxaprozina, **642**, 656
  propriedades da, 638*t*
Oxazepam
  dosagem de, 383*t*
  propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Oxazolidinonas
  para crises convulsivas, 419
  para infecção, **817**
Oxcarbazepina
  para crises convulsivas, **410-411**, 427
Oxibutinina
  para distúrbios urinários, 122, 122*t*, 127
Oxicodona, 558
  farmacocinética da, 545*t*
Oxiconazol, 858
Oxidações dependentes do citocromo P450 (CYP), 56*t*-57*t*
Oxidações independentes do citocromo P450 (CYP), 56*t*-57*t*
Oxidase(s)
  de função mista, 55
Oxigênio
  como antídoto para intoxicação, 1033*t*
Oximetazolina, **141**, 148
Oximetolona, 735*t*, 740
Oximorfona, 556
  farmacocinética da, 545*t*
Oxitocina, **673-674**
Ozônio
  TLVs do, 1005*t*
  exposição tóxica ao, **1004-1005**

P

Pacientes geriátricos. *Ver também* Envelhecimento; Idoso
Pacientes pediátricos
  farmacologia clínica, **1039-1049**
  imunização para, 1167*t*
  imunização passiva para, 1168*t*
Paclitaxel
  aplicações clínicas e toxicidades do, 963*t*
  para câncer, 963*t*, 964
Paliperidona, 519
Palivizumabe, **888**, 889, 994
Palmito serra, **1133-1134**
Palonossetrona
  para náuseas e vômitos, 1098-1099
Pamidronato, 776*f*, 786
Pamoato de oxantel, 946
Pamoato de pirantel, **945**, 946
  para infecções helmínticas, 938*t*, **945**
Pamoato de triptorrelina, 678
Pâncreas
  endócrino, **743-744**
Pancreatina, 1106-1107
Pancrelipase, 1106-1107, 1111
Pancurônio
  efeitos teciduais do, 474*t*
  propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do, 470*t*
Panitumumabe, 991-992, 999
  para câncer, **967-968**
Pantoprazol, 1086*f*, 1111
  farmacocinética do, 1086*t*
Papaverina
  para disfunção erétil, 156-157
Para parkinsonismo, **484-488**, 485*f*, 486*f*
  efeitos de fármacos simpatomiméticos, 143
Parabenos, 897
Paracetamol
  absorção oral do
    em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
  constantes de ionização do, 11*t*

meia-vida do
em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
metabolismo do
a metabólitos hepatotóxicos, 60-61, 61*f*
parâmetros farmacocinéticos do, 39*t*
superdosagem de, **1032**
Paragonimíase
praziquantel para, 944
Paraldeído, 387
Paralisia do musculoesquelético, **472**
Parametasona
usos clínicos e dosagem de, 703*t*
Paraoxon
estrutura do, 106*f*
Paraquat, 1009*f*, 1010
Parationa, 106*f*
pontuação de toxicidade da, 1007*t*
Paratormônio (PTH)
na homeostasia do mineral ósseo, 769-771, 770*f*, 771*f*
interações da vitamina D e do FGF23 com, 773-774
Parede celular bacteriana, síntese da, 792, 792*f*
Paricalcitol, 786
Parkinsonismo
fármacos usados para, **483-500**. *Ver também fármacos específicos*
induzido por fármacos, 493
manifestações não motoras do
terapia para, 492
neurônios envolvidos no, 483, 485*f*
patogenia do, 484
procedimentos cirúrgicos para, 492
terapia gênica para, 492
terapia neuroprotetora para, 492
Paromomicina
estrutura da, 929*f*
preparações disponíveis da, 828, 935
usos clínicos da, 934
Paroxetina, 526-530, 535*t*, 539
Pasteurização
definição, 894*t*
Pazopanibe
para câncer, **968**
Pediculicidas
ingredientes nos, 1122*t*
Pedido de Licença Biológica, 75
Pegademase, 985, 999
Pegaptanibe, 994, 999
Pegfilgrastim, 598
Pegloticase
para gota, **654-655**
Pegvisomanto, 665, 666
Pele
descontaminação do paciente intoxicado, 1031-1032
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre a, 90*t*
efeitos da intoxicação sobre a, 1029
efeitos da isoniazida sobre a, 841
efeitos dos contraceptivos orais sobre a, 728
Pembutolol, 159*t*
como fármaco anti-hipertensivo, 179
Pemetrexede
para câncer, **959**
Penciclovir
dosagem de, 865*t*
para infecções por HSV e VZV, **866**
tópico, **1067**
Penetração dos fármacos
variação regional na
como fator na resposta farmacológica aos fármacos dermatológicos, 1061
Penicilamina, **1023-1024**
constantes de ionização, 11*t*
efeitos fetais da, 1043*t*
indicações e toxicidade da, 1024
para doença de Wilson, 496-497
Penicilina(s), **790-797**. *Ver também tipos específicos*
durante a lactação, 1048*t*
efeitos adversos da(s), 796-797
mecanismo de ação da(s), 792, 792*f*-794*f*
unidades e formulações da(s), 791-792
usos clínicos da(s), 792, 792*f*-794*f*
Penicilina benzatina
farmacocinética da, 793
usos clínicos da, 795
Penicilina G, 790
Penicilina G benzatina, 807
Penicilina G procaína, 807
usos clínicos da, 795
Penicilina procaína, 794, 807
Penicilina V, 807
dosagem de, 795*t*
Pentamidina, 929*f*, **930-932**, 935
para tripanossomíase, **930-932**
Pentazocina, 545*t*, 559
constantes de ionização da, 11*t*
Pentobarbital, 375*f*, 387, 427
constantes de ionização do, 11*t*
Pentostatina
como fármaco imunossupressor, 989
Pentoxifilina, 209, 346, 355
para claudicação intermitente, 207
Peptídeo(s)
como neurotransmissor(es) do SNC, 370
natriurético(s), **303-304**
no transporte tubular renal, 256
opioides
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
como neurotransmissor(es) do SNC, 367*t*
endógeno(s), 543-544, 544*t*
pancreático(s), 743
vasoativo(s) intestinal(is)
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
vasoativo(s), **295-312**. *Ver também fármacos específicos e* Peptídeos vasoativos
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), **306-307**
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Peptídeo natriurético cerebral (PNC)
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), **308**
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 81*f*, 84*t*
na enxaqueca, 285
Peptídeos vasoativos, **295-312**. *Ver também fármacos específicos*
adrenomedulina, **308**
angiotensina, **295-300**
CGRP, **308**
cininas, **300-303**
endotelinas, **304-306**
inibidores da vasopeptidase, **304**
neuropeptídeo Y, **309**
neurotensina, **307-308**
peptídeos natriuréticos, **303-304**
substância P, **307**
urotensina, **309**
vasopressina, **303**
VIP, **306-307**
Peramivir
para influenza, 887
Perda renal de potássio
inibidores da anidrase carbônica e, 258
Perfenazina, 503*f*
dosagem de, 510*t*, 519
para doença de Huntington, 495

Pergolida
para parkinsonismo, 489, 498
Perindopril, 190, 224
Período refratário, 231
Permeação
de fármaco, 9-10, 9*f*
Permetrina, **1068**
Permutador de sódio-cálcio
atividade do, 212
Peróxido de benzoila,
para acne, **1070**
preparações disponíveis, 898
Peróxido de hidrogênio
como antisséptico/desinfetante, **896-897**
Persistência do canal arterial
eicosanoides e, 326
Peso
como fator na dosagem de fármacos em lactentes e crianças, 1047, 1049, 1049*t*
Peso molecular
de fármaco, 4
Pesquisa translacional, 70
no desenvolvimento de fármacos, 76
Pesticidas botânicos, **1008**, 1009*f*
pH
de fármacos
durante a gravidez, 1039
Picada de aranha viúva-negra
imunização passiva para, 1168*t*
Picada de cobra
imunização passiva para, 1169*t*
Pigmentação
fármacos que afetam a, 1068-1069
Pilocarpina, 100*f*, 112
constantes de ionização da, 11*t*
Pimecrolimo, **1067**
Pimozida, 504*f*, 519
interações medicamentosas com, 1161*t*
para tiques, 495
Pindolol, 159*t*, 167, 189
como fármaco hipertensivo, 179
constantes de ionização, 11*t*
Pioglitazona, 758*t*
para diabetes melito, 758
Pipecurônio, 469*f*
Piperacilina, 791*f*, 807
dosagem de, 795*t*
Piperacilina e tazobactam sódico, 807
Piperaquina, 918*f*
para malária, 920
usos clínicos da, 917*t*
Piperazina, **943**
para infecções helmínticas, 938*t*, **943**
Piramat
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Pirazinamida
para tuberculose, 840*t*, **842-843**
Pirbuterol, 355
para asma, 344
Pirenzepina, 117*t*
Piretrina I, 1009*f*
Piretro, 1008
Piridostigmina
duração de ação da, 106*t*
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, 40*t*
usos terapêuticos para, 106*t*
Piridoxina, 840*f*
Pirimetamina, 833, 925-926
constantes de ionização da, 11*t*
mecanismo de ação da, 833
Pirimetamina/sulfadoxina
preparações disponíveis, 837, 925-926, 935
usos clínicos da, 917*t*
Pirimidinas
farmacocinética das, 832*t*
Piritionato de zinco
em produtos de venda livre (OTC), 1008*f*
Pirofosfato, 776*f*
Pirolano
classificação de toxicidades do, 1008*t*
Piroxicam, 637*f*, **642**, 656
preparações disponíveis de propriedades das, 638*t*
Pitavastatina, 633
Planta(s)
uso medicinal de
história do, 1125
Plaqueta(s)
efeitos da nitroglicerina sobre a(s), 198
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre a(s), 320
Plasticidade sináptica
adicção e, 571
Plerixafor
G-CSF com
usos clínicos de, 594
preparações disponíveis, 598
Plexo
mioentérico, 81*f*, 81
submucoso, 81*f*, 81
Plicamicina
na homeostasia do mineral ósseo, 777
para hipercalcemia, 779
preparações disponíveis, 786
PLP. *Ver também* Potencialização a longo prazo (PLP)
Pneumocistose
fármacos usados para, 924, 926
pentamidina, 932
Podofilox, **1075**
Poejo
riscos associados a, 1127*t*
Policarbofila, 1093, 1112
Polietilenoglicol
balanceado
no tratamento da constipação intestinal, 1093
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Polimixina B, 892, 898
tópica, **1063-1064**
Polimixina E, 892
Polimixina(s), **892**
Polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP), 743, **763**
Politiazida, 270
dosagem de, 261*t*
Polivinilpirrolidona (PVP)
como antisséptico/desinfetante, 895
Poluente(s)
ambiental(is), **1010-1011**. *Ver também tipos específicos e* Poluentes ambientais
do ar, **1002-1005**, 1004*t*
TLVs do(s), 1004*t*
Poluentes ambientais, 1010-1011
asbesto, 1011
bifenis policlorados, 1010
disruptores endócrinos, 1011
metais, 1011-1012
Posaconazol, 858
para infecções sistêmicas, **855**
propriedades farmacológicas do, 854*t*
Pós-carga
no desempenho cardíaco, 215, 215*f*
Pós-despolarizações precoces (EADs), 233, 234*f*
Pós-despolarizações tardias (DADs), 216, 218*f*, 233, 234*f*
Postura, 786. *Ver também* Fosfato tricálcico
Potássio
digitálicos com, 218
efeitos do, 230*q*
para arritmias cardíacas, **246**

Potencial(is) de ação
efeitos do potencial em repouso sobre o(s), 231-233, 232*f*, 233*t*
Potenciais sinápticos
fármacos do SNC e, **361-363**, 362*f*, 363*f*
Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)
Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI), 92, 93*f*, 363, 363*f*
Potencial reverso, 230
Potencialização de longo prazo (PLP), 368, 571
PPSI. *Ver também* Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)
Pralatrexato
para câncer, **959-960**
Pralidoxima, 123*f*, 127
como antídoto na intoxicação, 1033*t*
para intoxicação colinérgica, 123
Pramipexol, 489*f*, 498
para parkinsonismo, 489
para síndrome das pernas inquietas, 496
Pramoxina, **1076**
anestésico local, 462
Pranlintida, 760, 763, 766
para diabetes melito
terapia de combinação com, 762
Prasugrel, 617
como agente antiplaquetário, 612
Praziquantel, **943-945**, 946
para infecções helmínticas, 938*t*, 943-945
Prazosina, 152*f*, **154**, 166, 189
como fármaco anti-hipertensivo, **180**
farmacocinética da, 40*t*, 175*t*, 180
Pré-carga
no desempenho cardíaco, 215, 215*f*
Prednisolona
usos clínicos e dosagem da, 703*t*, 712
Prednisona
durante a lactação, 1048*t*
usos clínicos e dosagem da, 703*t*, 712
Pregabalina, 413*f*, 427
mecanismo de ação da, 413
para convulsões, **413**
Prenalterol, 141, 142*f*
Preparações para acne, **1069-1071**
antibióticos tópicos, **1064-1065**
ingredientes nas, 1118*t*
Preparações para resfriados
ingredientes nas, 1118*t*
Preparações para tratamento da alergia
ingredientes nas, 1117*t*
Prescrição(ões), **1139-1148**
abreviações usadas na(s), 1142*t*
custos da(s), 1147, 1148*q*
e-prescrição, **1143**
elementos da(s), 1140-1141, 1140*f*
erros na, **1141-1143**
fatores de custo na, 1147-1148
fatores legais, **1144-1147**, 1144*t*, 1145*t*
fatores socioeconômicos na, **1147-1148**
genéricos, 1147
inapropriada, 1143
problemas de adesão, **1143-1144**
racional, **1139-1141**, 1140*f*
redação da, **1139-1141**, 1140*f*
escrita deficiente, 1142-1143
Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) de 1992, 76
Pressão arterial
regulação da, **169-171**, 170*f*, 170*t*, 171*f*
Pressão arterial média, 91
Pressão intracraniana
redução da
diuréticos osmóticos para, 264
Pressão intragástrica
aumentada
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 474
Pressão intraocular
elevada
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 474
redução da
diuréticos osmóticos para, 264
Prilocaína, **461**
preparações disponíveis, 463
propriedades farmacocinéticas da, 452*t*
Primaquina, 919*t*, **924**
para malária, 919*t*, **924**
na prevenção da malária em viajantes, 919*t*
Primidona
para crises convulsivas, **411-412**
para tremores, 494
Probenecida, 656
interações medicamentosas com, 1160*t*
Procaína, 451*t*, 463
constantes de ionização da, 11*t*
Procainamida
constantes de ionização da, 11*t*
farmacocinética da, 40*t*, 123
para arritmias cardíacas, **238-239**
propriedades farmacológicas da, 238*t*
Procarbazina
aplicações clínicas e toxicidades, 956*t*
para câncer, 957
Processo de associação-dissociação, 10
Prociclidina
para parkinsonismo, 492*t*
Proclorperazina
preparações disponíveis, 1112
Produtos da hepoxigenase, 317
Produtos genéricos, 76
Produtos naturais
aplicações clínicas e toxicidade dos, 963*t*
para câncer, **962-965**, 963*t*
Produtos tóxicos
metabolismo de fármacos, 60-61, 61*f*
Pró-fármaco, 8
Profissionais da enfermagem
autoridade para prescrever dos, 1144-1145
Profissionais de saúde
autoridade para prescrever dos, 1145, 1144*t*
Progabida, 478
Progesterona, 717*f*, **723**, 740
efeitos da, 724
Progestina(s), **722-726**
contracepção com, 725*t*, 730-731
preparações disponíveis, 740
Progestinas naturais, 722
Progestinas sintéticas, 722-723
efeitos fisiológicos das, 723, 725*t*
Programa de dosagem
como fator na resposta farmacológica aos fármacos dermatológico, 1061
Programa de *Medication Therapy Management* (MTM), 1146
Programa *Med Watch*, 1146
Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol: Diretrizes para Tratamento de Adultos (2001), 622*t*
Proguanila, 925, 918*f*
Proinsulina, 744*f*
Prolactina, 660, **672**
Proliferação celular
prevenção da
agentes imunossupressores para a, 985*t*

Prometazina, 279, 1100
constantes de ionização da, 11*t*
Propafenona
ações sobre a membrana, 239*t*
para arritmias cardíacas, **242**
propriedades farmacológicas da, 239*t*
Propantelina, 117*f*, 127
Proparacaína, 463
Propilenoglicol, **1075**
Propiltiouracila, 688*f*, 695
constantes de ionização da, 11*t*
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais da, 1043*t*
para doença de Graves, 691-692
Propiverina
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
Propofol, **438-441**
como anestésico intravenoso, 438-441
Propoxifeno
agonistas leves a moderados, 558
Propoxur
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Propranolol, **161**, **178-179**, 238*t*
ações sobre a membrana, 239*t*
como fármaco anti-hipertensivo, 178
constantes de ionização do, 11*t*
depuração hepática do
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
dosagem do, 175*t*, 179
durante lactação, 1048*t*
efeitos cardíacos do, 242
estrutura do, 158*f*
para tremores, 493
propriedades do, 159*t*
Propriedades de fator de estimulação de colônias de macrófagos, 996*t*
Prostaciclina, 315
Prostaglandina E_1, E_2
efeitos inibitórios da, 92*t*
Prostaglandina(s). *Ver também* Eicosanoide(s)
efeitos sobre os sistemas orgânicos, 320-322
no transporte tubular renal, 256
para glaucoma de ângulo aberto, 161*t*
PGF_2, 315
$PGF_{2\alpha}$, 315
$PGF_{2\alpha}$, 325*f*
Prostaglandina endoperóxido-sintase
produtos da, 314-316, 314*f*
Prostanoide(s)
biossíntese de, 315*f*
Protamina neutra Hagedorn (NPH), 749*t*
Proteína ativadora de 5-LOX (FLAP), 316, 316*f*
Proteína(s)
associadas a sinaptossomos (SNAPs), 82
C, 604
contrátil(eis)
sensibilidade ao cálcio, 212
de transporte, 16
estruturai(s), 16
G. *Ver também* Proteínas G
ligação de FK (FKBP), 986
reguladora(s), 16
S, 604
Proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) inibidores da
para hiperlipidemias, 631
Proteínas de membrana associadas a vesículas (VAMPs), 82
Proteínas G, 25-26, 25*f*, 26*f*, 26*t*
Proteoglicano vesicular, 82
Protriptilina, 527*f*, 539
dosagem de, 535*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
Provas de função da tireoide
valores das, 683-684, 683*t*
Provas de função renal
na avaliação da intoxicação, 1030
Prucaloprida
no tratamento da constipação intestinal, 1094
Prurido
analgésicos opioides e, 552
tratamento do, 1076
Pseudoefedrina, 142, 148
constantes de ionização da, 11*t*
Psicose(s)
natureza da(s), 501
Psílio, 1093
preparações disponíveis, 1112
Psilocibina
uso abusivo de, 569*t*, 573
Psoríase
fármacos usados para, **1071-1072**
PTH. *Ver também* Paratormônio (PTH)
Puberdade precoce central
gonadotropinas na, 670-671
Pulmão(ões)
maturação do(s), fetal(is), corticosteroides e, 705-706, 706*t*
Pure Food and Drug Act de 1906, 74*t*
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)
imunização passiva para, 1168*t*

Q

Qinghaosu, 919*t*, **920-921**. *Ver também* Artemisinina(s)
Quazepam, 387
Quelantes
farmacologia dos, **1021-1025**. *Ver também fármacos específicos*
Questões legais
na prescrição de fármacos, **1144-1147**, 1144*t*, 1145*t*
relacionadas com a imunização, **1167**, **1170**
Quetiapina, 504*f*, 519
dosagem da, 510*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Quilomícron(s), 620
Quilomicronemia primária, **623**
fármacos usados para, 622*t*
Quimiocinas, 977-978
Quimioterapia adjuvante, 950-951
Quimioterapia de indução primária, 950
Quimioterapia do câncer, **949-976**. *Ver também fármacos e tipos específicos de câncer*
agentes alquilantes, **953-958**
antibióticos antitumorais, **965-966**
antimetabólitos, **958-962**
cinética do ciclo celular e, **951-953**, 951*f*, 952*f*, 952*t*
combinações de fármacos na, 951-953
efeitos do cardo mariano sobre a, 1132
fármacos específicos do ciclo celular, 951, 952*f*,
fármacos inespecíficos do ciclo celular, 951, 952*t*
náuseas e vômitos devido à
antagonistas do receptor de $5\text{-}HT_3$ para, 1099
resistência a fármacos na 953
Quimioterapia neoadjuvante, 950
Quinagolida, 672
Quinapril, 190, 224
Quinestrol, 718*f*
dosagem de, 719*t*
Quinetazona, 270
dosagem de, 719*t*
Quinidina, **238**, **921-922**
constantes de ionização da, 11*t*
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
farmacocinética da, 40*t*, 239, 922

interações medicamentosas com, 1161*t*
para arritmias cardíacas, 238
para malária, **921-922**
química da, 918*f*, 922
Quinina, 918*f*, **921-922**, 935
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
para babesiose, 922
para malária, 921-922
Quinolonas
atividade antibacteriana das, 835
descrição, 834, 835*f*
interações medicamentosas com, 1161*t*
Quinupristina-dalfopristina, 815-816, 819
Quiralidade, 5

R

Rabeprazol, 1086*f*, 1111
farmacocinética do, 1086*t*
Raloxifeno, 731, 740
para osteoporose, 783
Raltegravir, 871*t*, **882**, 889
Ramelteona, 283, 374, 376*q*, 387
Ramipril, 190, 224
Ranelato de estrôncio
na homeostasia do mineral ósseo, **777-778**
para osteoporose, 783
Ranibizumabe, 994, 999
Ranitidina, 1083*t*, 1111
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
farmacocinética, 40*t*
Ranolazina, 209
para angina de peito, 205
Raquitismo
dependente de vitamina D
hereditário, **783-784**
tipos I e II, **783-784**
pseudodeficiência de vitamina D, **783-784**
resistente à vitamina D
hereditário, **783-784**
Rasagilina, 498
para parkinsonismo, 488*f*, 490
Razão de extração, 44
Reações adversas a fármacos (RAFs). *Ver também fármacos específicos*
durante o desenvolvimento de fármacos, 77
no idoso, **1057-1058**
Reações de desgaste, 487
Reações de fase I, 56*t*-57*t*. *Ver também* Biotransformação dos fármacos, reações de fase I
Reações de fase II, 59-60, 59*f*, 60*t*
Reações imunológicas a fármacos e à alergia medicamentosa, **997-998**
Reações medicamentosas alérgicas
a diuréticos tiazídicos, 261
a fármacos antipsicóticos, 512
à insulina, 753
aos antagonistas dos receptores H_1, 279-280
aos diuréticos de alça, 260
às cefalosporinas, 800
autoimunes (tipo II), **998**
doença do soro devido a, **998**
imediatas (tipo I), **997**
dessensibilização a fármacos, 998
tratamento, 997
imunológicas, **997-998**
vasculares (tipo III), **998**
Reanimação com lipídeos
anestésicos locais e, 459
Reboxetina
efeitos de fármacos simpatomiméticos, 143
Receptor(s). *Ver também tipos específicos*
"de reserva", 17-18, 17*f*
"órfão(s)", 16
citosina, 23, 24*f*
classes de
desenvolvimento de fármacos e, 22*f*, **29-30**
consequências de, 15
de proteínas G, 25, 26*t*
definição, 4, 15
efeitos benéficos e tóxicos de fármacos relacionados com, 34
EGF
mecanismo de ação do, 22, 23*f*
farmacodinâmica do(s), **15-35**
intracelular(es)
para agentes lipossolúveis, 21-22, 21*f*
natureza macromolecular do(s), **16**
nomenclatura do(s), 6
sítios de ligação inertes vs., 8
Receptor cinase acoplado à proteína G (GRK), 133
Receptor de GABA (ácido γ-aminobutírico), heterogeneidade e seletividade farmacológica do, 379*q*
Receptor de $GABA_A$
farmacologia molecular do, 378-379
Receptor de imidazolina, 176
Receptor de insulina, 746-747, 746*f*, 746*t*
Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF)
mecanismo de ativação do, 22, 23*f*
Receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), 24, 24*f*
Receptor γ ativado por proliferador peroxissômico (PPAR-γ)
no diabetes melito, 757-758
Receptores acoplados à G_{i0}, uso abusivo de fármacos e, **572-573**
Receptores acoplados à proteína G (GPCR), 25, 26*f*
Receptores adrenérgicos, 87, 89*t*
Receptores autônomos, **87**, 89*t*
tipos de, 89*t*
Receptores colinérgicos, 87, 89*t*
Receptores de angiotensina
mecanismo de ação dos, **299**
Receptores de cinina
mecanismos de ação dos, **302**
Receptores de citosinas, 23, 24*f*
Receptores de depuração, 619
Receptores de dopamina, 87, 89*t*, 131, 132, 137*t*
antagonistas dos, 506
ativação dos
efeitos cardiovasculares da, 138
fármacos antipsicóticos e, 506-507, 506*f*
Receptores de eicosanoide(s), 319-320, 319*t*
Receptores de fármacos. *Ver tipos específicos* e Receptor(es)
Receptores de glicoproteína IIB/IIIA
bloqueio dos, 613
Receptores de histamina
subtipos de, 275, 275*t*
Receptores de neurotransmissores
fármacos do SNC e, **360-361**, 362*f*
Receptores de pró-renina, 300
Receptores de prostanoides
vias de sinalização dos, 318*f*
Receptores de reserva, 17-18, 17*f*
acoplamento receptor-efetor e, 16-18, 17*f*
Receptores de serotonina
subtipos de, 282*t*
Receptores de vasopressina, **303**
Receptores ionotrópicos, **360-361**
fármacos que medeiam seus efeitos pelo uso abusivo de, **573-576**

Receptores metabotrópicos, 361
Receptores muscarínicos, 87, 89*t*
Receptores nicotínicos, 87, 89*t*
Receptores órfãos, 16
Receptores sete-transmembrana (7-TM), 25, 26*f*
Receptores α, 131, 131*t*, 132*f*, 137*t*
Receptores α_1
  ativação dos
    efeitos cardiovasculares dos, 137, 138*t*, 139*f*, 140*f*
Receptores α_2
  ativação dos
    efeitos cardiovasculares do(s), 137
Receptores β, 131-132, 131*t*, 132*f*, 137*t*
  ativação do(s)
    efeitos cardiovasculares do(s), 137-138, 138*t*, 139*f*
Receptores β-adrenérgico(s), 87, 89*t*
  agonistas do(s)
    no tratamento da insuficiência cardíaca, **218**
  antagonistas do(s)
    como fármacos anti-hipertensivos, **178-180**
    efeitos cardíacos do(s), 242
    no tratamento da insuficiência cardíaca, **219**, **221**
    overdose, **1035**
      glucagon para, 763
    para angina de peito, **205**
    para arritmias cardíacas, **242**
    para glaucoma de ângulo aberto, 161*t*
    preparações disponíveis, 189, 225, 249
  rápida dessensibilização, ressensibilização e infrarregulação do(s), 26, 27*f*
Reciclagem de receptores, 549
Reduções, metabólicas, 57*t*
Redutores de acidez
  ingredientes nos, 1118*t*
Reentrada
  definição, 234, 234*f*
Reflexo de Bezold-Jarisch, 283
Reflexo quimiorreceptor, 283
Reflexo(s). *Ver tipos específicos*
Regenerador(es) da colinesterase, 127
Regulação dos receptores
  flexível, 29
Regulação dos receptores, **25**, 133-134
Regulação flexível, 29
Regulação pós-sináptica
  organização funcional da, 92-93, 93*f*
Regulação pré-sináptica
  na organização funcional da atividade autônoma, 91-92, 92*t*
Rejeição de transplante de órgãos
  mediada por células
    eicosanoides e, 327
Relação dose-resposta, **30-34**, 30*f*, 31*f*
Relação estrutura-atividade
  de congêneres farmacológicos, 22*f*, **29-30**
Relações tireoide-hipófise, 683-684, 684*f*
Relaxamento cirúrgico
  fármacos bloqueadores neuromusculares para, 476
Relaxantes do musculoesquelético, **465-482**. *Ver também* Relaxantes musculares
Relaxantes musculares, **465-482**. *Ver também fármacos específicos*
  fármacos bloqueadores neuromusculares, **465-476**
  fármacos espasmolíticos, **476-479**
  fármacos sedativo-hipnóticos, 381
  não polarizantes vs. despolarizantes, 471*t*
  tizanidina, 146
Relaxina, 726
Relcovaptana, 303
Remediação cognitiva
  fármacos antipsicóticos na, 513
Remifentanila, 557, 562
  farmacocinética da, 545*t*
Remoção do sódio
  no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, **220**
Renina, 295-297, 296*f*, 297*f*
  liberação de
    alteração farmacológica da, 297
    controle da, 296-297, 297*f*
    fármacos bloqueadores, 299
Repaglinida
  para diabetes melito, 756, 756*t*
Repaglinida mais metformina, 766
Repinotana, 282
Replicação viral, 861-862
Reprodução
  efeitos dos anestésicos inalatórios sobre a, 437-438
Reserpina
  com fármaco anti-hipertensivo, **178**
  mecanismo e locais de ação da, 83*f*, 178
  para doença de Huntington, 494
Resina(s)
  ligantes de ácidos biliares. *Ver também* Resinas ligantes de ácidos biliares
  ligação a sais biliares
    para diarreia, **1095**
  podofilo(s), **1075-1076**
Resinas ligantes de ácidos biliares
  interações medicamentosas com, 1161*t*
  mecanismo de ação das, 624*f*, 629-630
  para diabetes melito, **760**
  para hiperlipidemias, **629-630**
  química e farmacocinética das, 629
  toxicidade das, 630
  usos terapêuticos e dosagem das, 630
Resistência à insulina
  imune, 753
Resistência aos fármacos
  na quimioterapia do câncer, 953
Resistência generalizada primária a glicocorticoides
  corticosteroides sintéticos para, 704
Respiração
  efeito dos sedativo-hipnóticos sobre a, 381
Resposta aos fármacos
  concentração dos fármacos e relação entre, **16-20**, 17*f*, 18*f*
  idiossincrásica, 32
  variações na, 32-33
Resposta neuromuscular
  efeitos da doença sobre a, 475
  efeitos do envelhecimento sobre a, 475
"Resposta tríplice"
  da histamina, 276
Resposta(s) imune(s), **635-636**
  anormal(is), **981-985**, 982*f*-984*f*
  normal(is), **977-981**, 979*f*, 980*f*
Respostas α_1
  ativação das, 130, 130*f*
Retapamulina
  tópica, **1063**
"Retenção" de fármacos
  pelo fenômeno de partição de pH, 11, 12*t*
Reteplase
  farmacologia da, 612
  preparações disponíveis, 617
Retículo sarcoplasmático
  armazenamento e liberação de cálcio do, 212
Retigabina (ezogabina), **415**

Reversão da epinefrina, 152
Revisão de ingredientes de fármacos de venda livre (OTC) pela, **1115-1124**
Ribavirina, **888**
  para infecções por HCV, **886**
Rifabutina
  dosagem de, 840*t*
  para tuberculose, 840*t*, 845
Rifampicina, 840*t*, **841-842**, 848
  interações medicamentosas com, 1162*t*
  para hanseníase, **846**
Rifapentina, 848
  dosagem de, 840*t*
  para tuberculose, 840*t*, 845
Rifaximina, **845**
Rigidez de tronco
  analgésicos opioides e, 551, 551*t*
Rilonacepte, 997, 999
Riluzol, 479, 481
Rim(ns). *Ver também* Ações renais do PTH, do FGF23 e da vitamina D sobre o(s), 774*t*
  efeitos da angiotensina II sobre o(s), 298
  efeitos da intoxicação por chumbo sobre o(s), 1015
  efeitos da lipoxigenase sobre o(s), 323
  efeitos das metilxantinas sobre o(s), 346
  efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o(s), 320-321
  efeitos do lítio sobre o(s), 516-517
  efeitos dos analgésicos opioides sobre o(s), 552
  efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o(s), 436-437
Rimantadina, 889
  para *influenza*, **887**
Rimonabanto
  no tratamento da adicção, 578
Rinoconjuntivite
  alérgica, 349
Risco
  definição, 1002
Risedronato
  para osteoporose, 775, 783
Risperidona, 504*f*, 519
  dosagem de, 510*t*
  vantagens e desvantagens da, 509*t*
Ritanserina, 287
Ritmo cardíaco
  normal
    eletrofisiologia do, **227-233**
Ritodrina, 142*f*
  na supressão do trabalho de parto prematuro, 145
Ritonavir, 871*t*, **880**, 889
  interações medicamentosas com, 874*t*
Rituximabe, 646, 656, 992, 999
Rivaroxabana, 607
Rivastigmina
  para doença de Alzheimer, 112, 1055
Rizatriptana, 292
  farmacocinética da, 286*t*
RNAs de interferência pequenos (siRNAs), 2
Rocurônio, 469*f*, 481
  efeitos teciduais do, 474*t*
  propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do, 470*t*
Romidepsina, 1077
  usos dermatológicos do, 1078*t*
Romiplostim
  usos clínicos do, 591*t*, 594-595
Ropinirol, 489*f*, 498
  para parkinsonismo, 487
  para síndrome das pernas inquietas, 496
Ropivacaína, 451*t*, **461**, 463
  propriedades farmacocinéticas da, 452*t*
Rosiglitazona, 758*t*, 766
  para diabetes melito, 758
Rosuvastatina, 633
Rotenona, 1009*f*
  como pesticida, 1008
Rotigotina
  para parkinsonismo, 489
Rubéola
  imunização passiva para, 1169*t*
Rufinamida, 415*f*, 427
  mecanismo de ação da, 415
  para crises convulsivas, **415**
  usos clínicos da, 415

S

S-Adenosil-L-metionina (SAMe), 60
Sal(is)
  não absorvível(eis)
    no tratamento da constipação intestinal, 1093
Salbutamol, 343*f*, 355
  constantes de ionização do, 11*t*
  para asma, 344
Salbutamol/ipratrópio, 355
Salicilato de colina, 656
Salicilato de magnésio, 656
Salicilato de sódio, 656
Salicilato(s)
  em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
  estrutura do(s), 639*f*
  interações medicamentosas com, 1160*t*
  meia-vida do(s)
    em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
  metabolismo do(s), 638, 639*t*
  não acetilado(s), **640**
  propriedades do(s), 638*t*
  overdose de, **1034-1035**
Salmeterol, 343*f*, 355
  para asma, 344
Salmeterol/fluticasona, 355
Salsalato
  preparações disponíveis, 656
Sangramento
  heparina e, 605-606
  de mucosa
    relacionado com o estresse
      inibidores da bomba de prótons na prevenção de, 1088
  uterino
    estrogênio e, 722
Sanitização
  definição, 894*t*
Saquinavir, 871*t*, **880**, 889
  interações medicamentosas com, 874*t*
Saralasina, 299
Sarampo
  imunização passiva para, 1165*t*
Sarcômero(s)
  músculo cardíaco, 213*f*
Sargramostim
  preparações disponíveis, 598
Sassafrás
  riscos associados ao, 1127*t*
Saxagliptina mais metformina, 766
Saxagliptina
  para diabetes melito, 761
Secobarbital, 375*f*, 387
Secreção de ácido
  fisiologia da, **1081-1082**, **1082*f***
Secreção hormonal
  efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre a, 139-140
Secreção na SIADH
  antagonistas do ADH para, 264
Secretagogos da insulina, 754-756. *Ver também fármacos específicos, p. ex.*, Sulfonilureias

Sedação
analgésicos opioides na, 550-551
antagonistas dos receptores H_1 para, 278, 279*t*
consciente, 430
cuidados anestésicos monitorados e, 430*q*
dexmedetomidina para, 146
profunda, 430
Segundo mensageiro difusível, 361, 362*f*
Segundos mensageiros, 25-26, 25*f*, 26*f*, 26*t*
bem estabelecidos, 26, 28-29, 28*f*
cálcio, 28-29, 28*f*
AMPc, 26, 28, 28*f*
DAG, 28-29, 28*f*
descrição, 25
efeitos do lítio sobre os, 514-515, 515*f*, 514*t*
fosfoinositídeos, 28-29, 28*f*
GMPc, 29
Selegilina
dosagem de, 535*t*
farmacocinética da, 529*t*, 530
para parkinsonismo, 488*f*, 490, 498
Selênio, sulfeto
em produtos de venda livre (OTC), 1120*t*
Seletividade dos receptores, 133, 133*t*
estéreo (quiral), 4-5
Semustina, 954*f*
Sene
no tratamento da constipação intestinal, 1093, 1112
Sensibilidade
como variável farmacodinâmica, 48-49
Serotonina, **281-287**
como neurotransmissor do SNC, 366*t*, 370
efeitos inibitórios da, 92*t*
efeitos sobre os tecidos e sistemas orgânicos, 282-284, 284*t*
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
farmacocinética da, 281-282
farmacodinâmica da, 282-284, 282*t*, 284*t*
farmacologia básica da, **281-284**
farmacologia clínica da, **285-286**
mecanismos de ação, 282, 282*t*
na coagulação, 601, 602*f*
química da, 281, 281*f*
Sertralina, 526*f*, 539
dosagem de, 535*t*
farmacocinética da, 529*t*
farmacodinâmica da, 530*t*
Sevelâmer, 780, 786
Sevoflurano, 432*f*, 446
propriedades farmacológicas do, 433*t*
Sexo
no metabolismo de fármacos, 66
Sibutramina
no tratamento da obesidade, 664, 665*t*
efeitos dos fármacos simpatomimético sobre a, 143
Sildenafila
para disfunção erétil, 199
preparações disponíveis, 209
Silodosina, 155, 166
Sinalização muscarínica, 101*f*
Sinalização nicotínica, 101*f*
Sinalização retrógrada, 363
Sinapse(s)
fármacos do SNC e, **361-363**, 362*f*, 363*f*
Sinapses autônomas
anatomia das, 82
Sinaptobrevina, 82
Sinaptotagmina, 82
Síndrome alcoólica fetal, 394
Síndrome anticolinérgica, 1034
Síndrome coronária aguda, 193
farmacologia clínica da, 205
Síndrome da hiperestimulação ovariana, 667, 668*f*
gonadotropinas e, 668-669
Síndrome das pernas inquietas, 496
Síndrome de abstinência, 549, 565
Síndrome de Chrousos
corticosteroides sintéticos para, 704
Síndrome de Cushing
corticosteroides sintéticos para, 704
Síndrome de Gilles de la Tourette, 495
Síndrome de Prader-Willi
hormônio do crescimento para, 663, 663*t*
Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH)
antagonistas do ADH para, 264
Síndrome de Tourette, **495**
fármacos antipsicóticos para, 509
Síndrome de Turner
hormônio do crescimento para, 663, 663*t*
Síndrome de Wernicke-Korsakoff, 393
Síndrome do bebê cinzento, 817
Síndrome do coelho, 496
Síndrome do intestino irritável
fármacos usados para, **1095-1097**, 1097*f*
Síndrome fetal da hidantoína, 424
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar
insulina para, 752
Síndrome metabólica, 664
Síndrome nefrótica, **784**
Síndrome neuroléptica maligna, 284, 284*t*, 496
fármacos antipsicóticos e, 512-513
Síndrome serotoninérgica, 284, 284*t*, 537, 1034
Síndromes tóxicas, **1032-1038**
Sinecatequinas, **1076**
Sinergismo
entre fármacos antimicrobianos, 909-910
Sintaxina, 82
Síntese de amiloide β
inibidores da
para doença de Alzheimer, 1055*t*
Síntese de folato
inibidores da
para malária, **925-926**
Sintomas neurológicos transitórios
de anestésicos locais, 459
Sinvastatina, 633
siRNAs, 2
Sirolimo
como fármaco imunossupressor, 985*t*, **986-987**
Sisomicina, 825
Sistema cardiovascular, *ver também fármacos específicos*
Sistema de calicreína-cinina
fármacos que afetam o, **302-303**
Sistema de oxidação do etanol microssomal (MEOS), 390
Sistema de oxidase de função mista microssomal, 54
reações de fase I e, 54-55, 55*f*, 56*t*-57*t*
Sistema de renina-angiotensina
inibição do, **299-300**
química do, 296*f*
Sistema endócrino
efeitos do álcool sobre o, 394
efeitos do alho sobre o, 1128
efeitos do etomidato sobre o, 443
efeitos dos antagonistas dos receptores β sobre o, 162
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 727
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 507*t*, 508, 512
propriedades em comum com o sistema nervoso, 80
Sistema endócrino hipotalâmico-hipofisário, 659, 660*f*
Sistema geniturinário
distúrbios do
fármacos simpatomiméticos para, 145-146

efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares sobre o, 125
efeitos dos fármacos antimuscarínicos sobre o, 120, 120*f*
efeitos dos fármacos colinomiméticos de ação direta sobre o, 102*t*, 105
efeitos dos fármacos simpatomiméticos sobre o, 139
Sistema imune
adaptativo, **978-981**, 979*f*, 980*f*
efeitos da isoniazida sobre o, 841
efeitos do álcool sobre o, 394-395
efeitos eicosanoides sobre o, 327-328
elementos do, **977-985**
inato, **977-978**, 979*f*
Sistema nervoso. *Ver também* Sistema nervoso autônomo (SNA); Sistema nervoso central (SNC); Sistema nervoso entérico; Sistema nervoso periférico
efeitos da histamina sobre o, 275
efeitos da intoxicação por chumbo sobre o, 1014-1015
efeitos da intoxicação sobre o, 1029-1030
efeitos da serotonina sobre o, 282-283
efeitos do álcool sobre o, 393
efeitos do lítio sobre o, 516
efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o, 434-436
efeitos dos anestésicos locais sobre o, 458-459
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 511
propriedades em comum, sistema endócrino, 80
Sistema nervoso autônomo (SNA), **79-96**
anatomia do, **80-82**, 80*f*, 81*f*
atividade do
efeitos sistêmicos da, 90*t*
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 507*t*, 508, 512
organização funcional do, **88-93**
química dos neurotransmissores do, **82-87**
Sistema nervoso central (SNC)
efeitos anestésicos locais sobre o, 457-458
efeitos da angiotensina sobre o, 298
efeitos da cetamina sobre o, 444
efeitos da dexmedetomidina sobre o, 445
efeitos da morfina sobre o, 549-551, 551*t*
efeitos das metilxantinas sobre o, 345
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 321
efeitos do álcool sobre o, 391, 391*t*
efeitos do etomidato sobre o, 443
efeitos do *Ginkgo Biloba*, 1130
efeitos do óxido nítrico sobre o, 336
efeitos do propofol sobre o, 440
efeitos dos agentes antimuscarínicos sobre o, 116, 119
efeitos dos agentes colinomiméticos de ação direta sobre o, 102*t*, 105
efeitos dos agentes colinomiméticos de ação indireta sobre o, 107
efeitos dos alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) sobre o, 288, 289
efeitos dos barbitúricos sobre o, 441
efeitos dos benzodiazepínicos sobre o, 442
efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 727
efeitos dos digitálicos sobre o, 217
efeitos dos fármacos antipsicóticos sobre o, 507*t*, 508
efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares sobre o, 124
fármacos que atuam no, **359-380**. *Ver também*. Fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC)
fármacos simpatomiméticos para, 140
distúrbios do
fármacos antimuscarínicos para, 120-121
fármacos colinomiméticos para, 109
fármacos simpatomiméticos para, 146
Sistema nervoso entérico (SNE), 81-82, 81*f*, 84*t*
fisiologia do, 1091-1092, 1091*f*
substâncias transmissoras encontradas no, 84*t*
Sistema nervoso periférico
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 321
efeitos do óxido nítrico sobre o, 336
efeitos dos analgésicos opioides sobre o, 551-552
efeitos dos fármacos colinomiméticos de ação direta sobre o, 102*t*, 105
Sistema nervoso simpático
função do
fármacos que alteram a, **174-175**
na liberação de renina, 296, 297*f*
Sistema neuroendócrino
efeitos dos analgésicos opioides sobre o, 551*t*, 552
na depressão, 524-525
Sistema renal
efeitos da lipoxigenase sobre o, 323
efeitos dos eicosanoides sobre o, 327
Sistema reprodutor
efeitos da intoxicação por chumbo sobre o, 1015
feminino
efeitos da melatonina sobre o, 1136
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 321
efeitos dos eicosanoides sobre o, 324-326
hormônios e, 715-734
masculino
efeitos da melatonina sobre o, 1136
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 321
efeitos dos eicosanoides sobre o, 326
hormônios e, 734-739
Sistema respiratório
efeitos da cetamina sobre o, 445
efeitos da dexmedetomidina sobre o, 445
efeitos da serotonina sobre o, 283
efeitos do etomidato sobre o, 445
efeitos do propofol sobre o, 440
efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o, 436
efeitos dos antagonistas dos receptores β sobre o, 158, 160
efeitos dos barbitúricos sobre o, 442
efeitos dos benzodiazepínicos sobre o, 443
efeitos dos eicosanoides sobre o, 327
efeitos dos fármacos antimuscarínicos sobre o, 119-120
efeitos dos fármacos colinomiméticos sobre o
de ação direta, 102*t*, 103
de ação indireta, 107
Sistema transdérmico de nicotina
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
Sistema tuberoinfundibular, 506
Sistema tubular coletor
no transporte tubular renal, 252*t*, 254-255, 254*f*
Sistemas de administração de insulina, 748*t*, 750-751
bombas de insulina, 750-751
injetores portáteis tipo caneta, 748*t*, 750
Sistemas dopaminérgicos
fármacos antipsicóticos e, 506
Sistemas neuronais difusos
do SNC, 365-366
Sitagliptina mais metformina, 766

Sitagliptina
para diabetes melito, 761
Skelaxin, 481. *Ver também* Metaxalona
Skelid, 786. *Ver também* Tiludronato dissódico
SMZ-TMP. *Ver também* Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMZ-TMP)
SNA. *Ver tambem* Sistema nervoso autônomo (SNA)
SNAPs, 82-83
SNC. *Ver também* Sistema nervoso central (SNC)
SNE. *Ver também* Sistema nervoso entérico (SNE)
Sódico de betametasona, fosfato, 712
Sódio intracelular
concentração de, 212
em produtos de venda livre (OTC), 1123*t*
Sódio, fosfato
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Solifenacina
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
Solução de lugol, 695. *Ver também* Iodo
Solução eletrolítica de polietilenoglicol, 1112
Solventes
exposição tóxica a, **1005-1006**
orgânicos
efeitos fetais dos, 1043*t*
TLVs dos, 1004*t*
Soman, 106*f*
Somatomedina C, 661
Somatostatina, 661, 661*t*, 743
para diarreia, 1095
hemorragia de varizes, **1107-1108**
Somatotropina
estrutura da, 662
Somatropina, 677
Sono
prostaglandinas e, 321
sedativo-hipnóticos e, 382
Sorafenibe
aplicações clínicas e toxicidades do, 967*t*
para câncer, **969**
Sorbitol
no tratamento da constipação intestinal, 1093
Sotalol
ações sobre a membrana, 238*t*
efeitos cardíacos do, 242
para arritmias cardíacas, **246**
propriedades do, 159*t*
propriedades farmacológicas do, 239*t*
S-Oxidação, 56*t*
SRS-A, 317
SRX251, 303
STATs (transdutores de sinais e ativadores da transcrição), 23, 24*f*
Substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A), 317
Substância P, **307**
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 84*t*
Substância(s) química(s)
exposição tóxica a, **1002-1005**, 1004*t*
Substâncias controladas
classificação das, 1145-1146, 1145*t*
Substâncias cotransmissoras, 82
Substâncias fitoterápicas, **1126-1134**
Subtipo I da orfanina semelhante ao receptor opioide, 544
Succímero, **1022-1023**, 1025
indicações e toxicidade do, 1022-1023
Succinilcolina, 466, 467*f*, 481
efeitos teciduais da, 474*t*
propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da, 470*t*
Sucralfato
para doenças ácido-pépticas, **1090**
Sufentanila, 557, 561
farmacocinética da, 545*t*
Sulbactam, 801*f*
Sulconazol, 858
Sulfacetamida sódica
para acne, 1064
Sulfacetamina sódica, 837
Sulfacitina
farmacocinética da, 832*t*
Sulfadiazina
constantes de ionização da, 11*t*
farmacocinética da, 832*t*
Sulfadiazina de prata, 897, 837
Sulfadoxina, 918*f*, 925
farmacocinética da, 832*t*
Sulfametizol, 832*t*
Sulfametoxazol
farmacocinética do, 40*t*, 832*t*
Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMZ-TMP), **833-834**
interações medicamentosas com, 610*t*
Sulfanilamida, 832*f*
Sulfapiridina, 1101*f*
constantes de ionização da, 11*t*
farmacocinética da, 832*t*
Sulfassalazina, **646**, 1101
Sulfatação, 60*t*
Sulfatalidina, 832*f*
Sulfato de hidrogênio
intoxicação por, 1036*t*
Sulfato de magnésio, 250
Sulfato de paromomicina, para amebíase, **930**
Sulfato de protamina, 607, 617
Sulfimpirazona, 656
interações medicamentosas com, 610*t*
Sulfisoxazol, 832*f*, 837
farmacocinética do, 832*t*
Sulfonamidas, **831-833**, 837
absorção oral das
em recém-nascidos vs. crianças de mais idade e adultos, 1044*t*
atividade antimicrobiana das, 831, 832*f*
Sulfonilureias, **754-756**, 755*t*, 766
Sulindaco, **642**, 656
propriedades do, 638*t*
Sultiamo, 420
Sumatriptana, 285*f*, 292
farmacocinética da, 286*t*
para enxaqueca, 285
Sunitinibe
para câncer, 967*t*, **968**
Supersensibilidade de desnervação, 92
Suplementação de enzimas pancreáticas, **1106-1107**
Suplemento nutricional
purificado, **1134-1136**
coenzima Q10, **1134-1135**
glicosamina, **1135**
melatonina, **1135-1136**
Suplementos dietéticos, **1125-1138**. *Ver também tipos específicos*
Suplementos nutricionais purificados, **1134-1136**
Supositório de glicerina, 1093
Supositórios retais
analgésicos opioides, 554
Supressão da tosse. *Ver também* antitussígenos
analgésicos opioides na, 551, 553
Supressão dos androgênios, **737**
Supressão suprarrenal
corticosteroides sintéticos e, 707
Suprimento de oxigênio do miocárdio
determinantes do, 194
Suprofeno, 656
Suramina
usos clínicos da, 933
Suspensões
em pacientes pediátricos, 1046

T

Tabagismo
  cigarro
    doença coronariana relacionada com, 619
  efeitos fetais do, 1043*t*
Tacrina
  para doença de Alzheimer, 1055, 112
Tacrolimo, 999, 1067
  como fármaco imunossupressor, 985*t*, **986**
Tadalafila
  para disfunção erétil, 199
Tálamo
  circuito de, 483, 484*f*
Talidomida
  como fármaco imunossupressor, **987-988**
  derivados imunomoduladores da, **987-988**
  efeitos fetais da, 1043*t*
  usos dermatológicos da, 1078*t*
Tamoxifeno, **731**, 740
  efeitos fetais do, 1043*t*
Tansulosina, 152*f*, **154-155**, 166
Tapentadol, 559, 562
Taquicininas
  como neurotransmissores do SNC, 367*t*
Taquifilaxia, 32
Taxanos
  para câncer, **964**
Tazaroteno
  para acne, 1070
  para psoríase, **1071**
Tazobactam, 801*f*
TDAH
  fármacos simpatomiméticos para, 146
Tecido adiposo
  efeitos da insulina sobre o, 746, 747*t*
Tecido secretor
  músculo liso do, 276
Tecidos periféricos
  subgrupos de receptores muscarínicos importantes nos, 118*t*
Tegaserode, 286
  no tratamento da constipação intestinal, 1094, 1097*f*, 1112
Teicoplanina, **803**
Telaprevir
  para infecção pelo HCV, 886
Telavancina, 798*t*, **803**, 808
  farmacocinética e dosagem da, 798*t*, 803
Telbivudina
  para infecção pelo HBV, 883*t*, **885**
Telitromicina, 814-815, 819
Telmisartano, 190, 225
Temazepam
  propriedades farmacocinéticas do, 377
Temozolomida
  aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
Temperatura
  efeitos dos analgésicos opioides sobre a, 551, 551*t*
  hipertermia, 284*t*
Tempestade tireoidiana, 692-693
Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), 605
Tendência suicida, 536
  fármacos anticonvulsivantes e, 424
Tendenciosidade
  em estudos clínicos, 72-73
Tenecteplase
  farmacologia da, 612
Tênias
  fármacos usados para, 938*t*
Teníase
  praziquantel para, 944
Tenofovir, 863*f*, 871*t*, **875**, 889
  interações medicamentosas com, 874*t*
  para infecção pelo HBV, 883*t*, **885**
Teobromina, 345*f*
Teofilina, **344-346**, 355
  constantes de ionização da, 11*t*
  depuração hepática da
    efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
  durante a lactação, 1048*t*
  interações medicamentosas com, 1161*t*
  meia-vida da
    em recém-nascidos e adultos, 1045*t*
  parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para, 40*t*
  superdosagem da, **1037-1038**
TEPT
  antidepressivos para, 533
Terapia anti-integrina
  para doença inflamatória intestinal, **1106**
Terapia com antifator de necrose tumoral (TNF)
  para doença inflamatória intestinal, **1104-1106**, 1105*t*
Terapia de imunomodulação
  fármacos imunossupressores na, **995-997**, 995*t*-996*t*
Terapia de reposição com estrogênio
  para osteoporose, 775
Terapia de ressincronização cardíaca
  no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, 221
Terapia empírica, antimicrobianos, **902-906**
Terapia genética, 3
  para parkinsonismo, 492
Terapia hormonal pós-menopausa
  estrogênio na, 720-722
Terapia neuroprotetora
  para parkinsonismo, 492
Teratógeno(s)
  categorias de risco da FDA para, 1042, 1043*t*
  definição, 1042
  riscos associados a
    aconselhamento de mulheres sobre os, 1042-1043
Terazosina, **154**, 189
Terbinafina
  da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
  oral, **1067**
  para infecções mucocutâneas, **855**
  tópica, **1065**
Terbutalina
  constantes de ionização da, 11*t*
  estrutura da, 142*f*, 343*f*
  na supressão do trabalho de parto prematuro, 145
  para asma, 344
  parâmetros farmacocinéticos da, 40*t*
Terconazol, 858
Teriparatida, 771
  para osteoporose, 775, 783
Terlipressina, 303
  para hemorragia de varizes, **1108**
Teste de esforço cardíaco
  dobutamina no, 144
Teste de sensibilidade
  de patógenos a fármacos antimicrobianos, 903
Teste de supressão com dexametasona, 705
Teste ergométrico
  cardíaco
    dobutamina no, 144
Teste farmacogenético
  na terapia farmacológica, 65
Testes de segurança
  no desenvolvimento de fármacos, 71-72, 71*t*
Testículo(s), **734-739**
Testosterona, **734-737**. *Ver também* Androgênio(s)
  preparações disponíveis, 735*t*, 740
Tétano
  imunização passiva para, 1169*t*

Tetrabenazina
para doença de Huntington, 494-495
preparações disponíveis, 498
Tetracaína, 463, 451*t*
Tetraciclina(s), **809-813**
durante a lactação, 1048*t*
efeitos fetais da(s), 1043*t*
Tetracloreto de carbono, TLVs do, 1005*t*
2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD), 1010, 1009*f*
Tetraclorodifeniletano (TDE)
classificação de toxicidade do, 1006*t*
Tetracloroetileno
TLVs do, 1005*t*
Tetraetilamônio, 124
Tetra-hidrocanabinol
para dor crônica, 550
uso abusivo do, 572
Tetraidrozolina
preparações disponíveis, 148
Tetraiodotironina (T_4), 681
Tetratiomolibdato
para doença de Wilson, 496
Tezosentana
no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Tiabendazol, **945**
para infecções helmínticas, 938*t*, **945**
Tiagabina, 415*f*, 416
para crises convulsivas, **415-416**
Tiamina
no tratamento da intoxicação aguda por álcool, 395
Tiazolidinediona(s)
para diabetes melito, **757-759**
terapia de combinação com preparações disponíveis, 766
Ticarcilina
dosagem de, 795*t*, 807
Ticarcilina/clavulanato de potássio, 807
Ticlopidina
como agente antiplaquetário, 612-613, 617
Tigeciclina, 809*f*, 812
Tiludronato dissódico, 786
Timerosal, 897, 898
Timolol, 159*t*, 161, 167, 189
Tinidazol, 891
efeitos colaterais do, 929
para amebíase, **927-929**, 928*t*
Tinzaparina, 617
Tioamidas
atividade antitireoidiana das, **688-689**
Tioconazol, 858
da categoria de prescrição para venda livre (OTC), 1116*t*
6-Tioguanina
aplicações clínicas e toxicidades da, 959*t*
mecanismo de ação da, 961, 961*f*
Tiol(is)
Interações do óxido nítrico com, 332-333
Tiomalato sódico de ouro, 656
Tiopental
propriedades farmacológicas do, 439*t*
6-Tiopurinas
para câncer, **961-962**, 961*f*
Tioridazina
constantes de ionização da, 11*t*
dosagem de, 510*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Tiossalicilato de sódio, 656
Tiotepa
aplicações clínicas e toxicidades da, 956*t*
estrutura da, 954*f*
Tiotixeno
dosagem do, 510*t*
vantagens e desvantagens do, 509*t*
Tiotrópio, 117*f*, 127, 347, 355
para DPOC, 121
Tipranavir, 871*t*, **880-881**, 889
interações medicamentosas com, 874*t*
Tiques, 495
descrição, 483
tratamento dos, 495
Tiramina, **143**, 143*t*
Tireoide dessecada, 695
Tireoide. *Ver também* Fármacos antitireoidianos
autorregulação da, 684
efeitos de fármacos sobre a, 684, 685*t*
fisiologia da, **681-684**
função da
efeitos do lítio sobre a, 516
Tireoidectomia
para doença de Graves, 692
Tireoidite subaguda, **692**
Tireoidite
subaguda, **692**
Tireotoxicose
durante a gravidez, 693
induzida por amiodarona, 693-694
manifestações da, 687*t*
tratamento da, 691-694
Tireotropina, 695
Tirofibana, 613, 617
Tirosinocinase(s) de receptores
inibidores de, 22-23, 23*f*
Tiroxina, 681
durante a lactação, 1048*t*
metabolismo periférico da, 682, 682*f*
Tizanidina, 141, 148, **477-478**, 481
como relaxante muscular, 146
TLVs. *Ver também* Valores limites de limiar (TLVs)
TNKase, 617. *Ver também* Tenecteplase
Tobramicina, 822*f*, **826**, 828
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da, 40*t*
Tocainida
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da, 40*t*
Tocilizumabe, **646-647**, **993**
Tolazamida
para diabetes melito, 754, 755*t*
Tolazolina
efeitos cardiovasculares da, 153*f*
Tolbutamida
constantes de ionização da, 11*t*
depuração hepática da
efeitos do envelhecimento sobre a, 1052*t*
durante a lactação, 1048*t*
para diabetes melito, 754, 755*t*
parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, 40*t*
Tolcapona
para parkinsonismo, 488*f*, 490, 498
Tolerância aos fármacos, 32, 66, 566-567
Tolerância, 66
Tolmetina, **642**
Tolnaftato, 858
tópico, **1066**
Tolterodina
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
Tolueno, 1006
TLVs do, 1005*t*
Tolvaptano, 264, 675
na insuficiência cardíaca, 222
preparações disponíveis, 270, 678
Tônus vascular
determinantes do, 194-195, 194*t*
Topamax, 427, 519. *Ver também* Topiramato
Topiramato, 416*f*, 427, 519
para crises convulsivas, **416**
para tremores, 494
Topotecana
aplicações clínicas e toxicidades da, 963*t*
Torcetrapibe, 631
Toremifeno, 731, 740
Torsemida
dosagem de, 259*t*, 270
Tositumomabe, 992
Toxafenos
classificação de toxicidade dos, 1006*t*

Toxicocinética, **1027-1028**
Toxicodinâmica, **1027-1028**
Toxicologia, **1001-1038**
ambiental, **1001-1003**
definição, 1, 2*f*
herbicidas, **1008-1010**
inseticidas, **1006-1008**, 1006*t*-108*t*
ocupacional, 1001
solventes, **1005-1006**, 1005*t*
substâncias químicas, **1003-1005**, 1005*t*
terminologia relacionada com a, **1002**
testes de triagem, 1031, 1031*t*
Toxidendro (toxicodendro ou sumagre venenoso)
hipersensibilidade por contato devido a, 983
Toxina(s)
definição, 4
efeitos dos canais iônicos, 360, 360*t*
exposição a
duração da, 1002
vias de, 1002
Toxina botulínica, 94, **479**, **481**
Toxinas naturais, 360*q*, 360*t*
Toxoplasma gondii
fármacos usados para, 932*t*
Toxoplasmose
fármacos usados para, 926
t-PA. *Ver também* Ativadores do plasminogênio tecidual (t-PA)
Trabalho de parto, obstétrico
facilitação do
eicosanoides no, 324-327
prematuro
supressão do
fármacos simpatomiméticos para, 145
Tramadol, 559, 562
Trandolapril, 190, 224
Tranilcipromina, 528*f*, 539
dosagem da, 535*t*
farmacocinética da, 530
química da, 527-528
Transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STATs), 23, 24*f*
Transferrina, 583*f*, 584
Transmissão adrenérgica, 84-87, 85*f*, 86*f*
Transmissão autônoma
efeitos dos fármacos sobre a, 93, 94*t*
Transmissão colinérgica, 82-84, 83*f*, 84*t*
Transplante
de células-tronco autólogas
fatores de crescimento mieloide no, 593, 593*f*
de medula óssea
fármacos imunossupressores no, **994-995**
imunização passiva para, 1168*f*
de órgãos
fármacos imunossupressores no, 985*t*, **994-995**
de órgãos sólidos
fármacos imunossupressores no, **994-995**
Transportador de colina, 82, 83*f*
Transportador de dopamina, 576
Transportador de glutamato vesicular, 367
Transportador de monoaminas vesiculares, 85
Transportador de norepinefrina (NET), 85-87, 134
Transportador de P-glicoproteína, 9, 10*t*
Transportador de resistência a múltiplos fármacos tipo 1 (MDR1), 9, 10*t*
Transportador de serotonina, 578
Transportador(es)
de fármacos, 9, 10*t*
Transportadores associados a vesículas, 82, 83*f*
Transportadores da glicose, 746, 746*t*
Transportadores de captação de neurotransmissores, 87*q*
Transportadores de monoaminas
alvo farmacológico dos, 134, 135*f*
Transportadores placentários
de fármacos, 1040
Transporte de íons
efeitos do lítio sobre o, 514
Transtorno bipolar (afetivo)
fármacos antipsicóticos para, 508, **513-517**
lítio para, **513-518**. *Ver também* Lítio
Transtorno de ansiedade social
antidepressivos para, 532
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
fármacos simpatomiméticos para, 146
Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
antidepressivos para, 533
Transtorno depressivo maior. *Ver também* Depressão
antidepressivos para, **521-541**. *Ver também* Antidepressivo(s)
BDNF no, 522-523, 522*f*
característica do, 521
fisiopatologia do, 522
fatores neuroendócrinos da, 524-525
hipótese monoaminérgica do, 522, 523
hipótese neurotrófica do, 522-523
monoamina(s) e, 523, 524*f*
neurotransmissores e, 523, 524*f*
prevalência do, 521
Transtorno disfórico pré-menstrual
antidepressivos para, 533
Transtorno esquizoafetivo
fármacos antipsicóticos para, 508
lítio para, 516
Transtorno obsessivo compulsivo (TOC)
antidepressivos para, 532
Transtornos alimentares
antidepressivos para, 533
Transtornos de ansiedade
antidepressivos para, 532-533
sedativo-hipnóticos para, **382**, 382*t*
Transtornos do sono
fármacos sedativo-hipnóticos para, **382-383**
Transtornos mentais
agonistas dos receptores de dopamina e, 489-490
Trastuzumabe, 992
preparações disponíveis, 999
Trato biliar
efeitos analgésicos opioides sobre o, 552
Trato gastrintestinal
descontaminação do paciente envenenado, 1031-1032
distúrbios do
fármacos colinomiméticos para, 108
efeitos da absorção de fármacos sobre o em lactentes e crianças, 1044, 1044*t*
efeitos da atividade nervosa autônoma sobre o, 90*t*
efeitos da intoxicação pelo chumbo sobre o, 1015
efeitos da levodopa sobre o, 487
efeitos da lipoxigenase sobre o, 323
efeitos da serotonina sobre o, 284
efeitos das metilxantinas sobre o, 346
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre o, 320
efeitos das tetraciclinas sobre o, 812
efeitos do álcool no, 392-393
efeitos dos agonistas dos receptores dopamínicos sobre o, 489
efeitos dos analgésicos opioides sobre o, 551*t*, 552
efeitos dos eicosanoides sobre o, 327
efeitos dos fármacos antimuscarínicos sobre o, 120, 120*f*
efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares sobre o, 125
efeitos dos fármacos colinomiméticos sobre o
de ação direta, 102*t*, 104
de ação indireta, 107

estimulação da motilidade sobre o
fármacos usados para, **1091-1092**, 1091*f*
músculo liso do
efeitos da histamina sobre o, 276
Trato urinário
distúrbios do
fármacos colinomiméticos para, 108
efeitos das sulfonamidas sobre o, 833
efeitos dos fármacos colinomiméticos de ação indireta sobre o, 107
Travoprosta, 328
Trazodona, 155, 529
dosagem da, 535*t*
química da, 526, 527*f*
Trematódeos
fármacos usados para, 938*t*
Tremor(es), 493-494
antagonistas dos receptores β para, 164
descrição, 483, 493
em repouso, 494
essencial(is), 493-494
intencional(is), 494
lítio e, 516
redução de
analgésicos opioides para, 553
Treprostinila, 326, 329
Treprostinila sódica, 325*f*
TRH. *Ver também* Hormônio de liberação da tireotropina (TRH)
Triagem de fármacos, 70-71
Triancinolona, 700*f*, 712
usos clínicos e dosagem da, 703*t*
Triantereno, 269
Triazolam, 374*f*
propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Tricálcico, fosfato
preparações disponíveis, 786
Trichomonas vaginalis
fármacos usados para, 932*t*
Triclormetiazida
dosagem de, 261*t*
1,1,1-Tricloroetano
TLVs do, 1004*t*
Tricloroetileno
TLVs do, 1004*t*
Triclorfon, **942**
classificação de toxicidade da, 1007*t*
para infecções helmínticas, 938*t*, **942**
Triclormetiazida, 270
Tricomoníase
fármacos usados para, 928
Tricuríase
albendazol para, 938-939
Tridiexetila, 127
Trientina
para doença de Wilson, 497, 498
Trietilenomelamina, 954*f*
Triexifenidil
para parkinsonismo, 492*t*, 498
Trifluoperazina, 503*f*
dosagem da, 510*t*
Trifluridina
dosagem da, 865*t*, 889
para infecções por HSV e VZV, **866**
Triflutato de corticorrelina ovina, 678
Trifosfato de adenosina (ATP)
em neurônios do SNA, do SNE e NANC, 80*f*, 81*f*, 83*f*, 84*t*
1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3), 28, 131, 131*t*, 132*f*, 137*t*
como segundo mensageiro, 28-29, 28*f*
Tri-iodotironina (T_3), 681
Trilostano, **710**
Trimetadiona
efeitos fetais da, 1043*t*
para crises convulsivas, 419
Trimetobenzamida
para náuseas e vômitos, 1100
Trimetafano, 127
Trimetoprima, **833-834**, 837
farmacocinética da, 40*t*, 832*t*, 834
Trimipramina
farmacodinâmica da, 530*t*
Triortocresila, fosfato (TOCP), 110, 1007
Trioxissaleno, **1069**
Tripanossomíase africana
fármacos usados para, **930-934**, 930*t*, 932*t*
Triprolidina, 292
Triptana(s), **285-286**
Trombo(s)
branco(s), 601-602
rico(s) em plaquetas, 601-602
vermelho(s), 602
Trombocitopenia induzida por heparina, 606
Trombocitopenia, 582
induzida por heparina, 606
Trombopoietina
propriedades da, 996*t*
Trombose, tratamento da
arterial, **614**
venosa, **614**
Tromboxano A_2, 315, 320, 601, 612
Tromboxano(s), 315. *Ver também* Eicosanoide(s)
efeitos sobre os sistemas orgânicos, 320-322
Tropicamida, 117*f*, 127
Tróspio, 127
para distúrbios urinários, 122, 122*t*
TRPV1, 550
Trypanosoma cruzi
fármacos usados para, 932*t*
TTPa, 605
Tuberculose
ácido aminossalicílico, 840*t*, 844
amicacina, 840*t*, 844
canamicina, 840*t*, 844
capreomicina, 840*t*, 844
ciclosserina, 840*t*, 844
dosagens de, 840*t*
duração da terapia, 840*t*
estreptomicina, 840*t*, **843**
etambutol, 840*t*, **842**
etionamida, 840*t*, 843-844
fármacos de segunda linha, 840*t*, **843-845**
fármacos usados para, **839-845**. *Ver também fármacos específicos*
fluoroquinolonas, 840*t*, 844-845
isoniazida, **840-841**, 840*t*
linezolida, 840*t*, 845
pirazinamida, 840*t*, **842-843**
preparações disponíveis, 848
reações adversas aos, 843
rifabutina, 840*t*, 845
rifampicina, 840*t*, **841-842**
rifapentina, 840*t*, 845
Tubocurarina, 466-470, 468*f*, 481
farmacocinética da, 40*t*, 470*t*
efeitos teciduais da, 474*t*
Túbulo contorcido distal
no transporte tubular renal, 252*t*, 254, 254*f*
Túbulo proximal
no transporte tubular renal, 251-253, 252*f*, 252*t*, 253*f*
Túbulo renal
mecanismos de transporte no, **251-256**
adenosina, 256
alça de Henle, 252*t*
autacoides renais, 256-257
peptídeos, 256
prostaglandinas, 256
sistema tubular coletor, 252*t*, 254-255, 254*f*
túbulo contornado distal, 252*t*, 254, 254*f*
túbulo proximal, 251-253, 252*f*, 252*t*, 253*f*
Tumores neuroendócrinos
diarreia devido a
octreotida para, 1095

U

Ularitida, 256
  no tratamento da insuficiência cardíaca, 219
Úlcera(s)
  associada(s) a AINEs
    inibidores da bomba de prótons para, 1088
  por *H. pylori*
    inibidores da bomba de prótons para, 1087-1088
  péptica(s). *Ver* Úlcera(s) péptica(s)
Unha de cavalo
  riscos associados à, 1127*t*
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), 752
Unitiol, **1023**
Uracila, 960*f*
Urantida, 309
Urapidil, 155
Ureia como fármaco, **1075**
Urocinase, 604, 604*f*
  farmacologia da, 611
Urofolitropina, 666-667, 678
Urotensina, **309**
Ursodiol
  para cálculos biliares, **1107**
Urticária de contato
    imunológica
      medicações dermatológicas tópicas e, 1063*t*
    não imunológica
      medicações dermatológicas tópicas e, 1063*t*
Uso abusivo
  drogas de, **565-580**. *Ver também fármacos específicos*
Uso abusivo de álcool, 569*t*, 575
  intoxicação aguda
    tratamento da, **395**
  prevalência do, 389
  prevenção do
    fármacos na, 400
  tratamento do, 575
Uso abusivo de substâncias, **565-580**. *Ver também fármacos específicos e* Adicção
  abstinência no, 567
  acumulação de fármaco(s), 42-43, 42*f*
  tolerância no, 566-567
Ustecinumabe, **993-994**, 999
  para psoríase, **1072**
Útero
  efeitos dos alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) sobre o, 289
  efeitos dos analgésicos opioides sobre o, 552
  efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o, 437
  efeitos dos contraceptivos orais sobre o, 727

V

Vacina(s), **1163-1170**. *Ver também tipos específicos e* Imunização(ões)
Vacina antiamiloide
  para doença de Alzheimer, 1055*t*
Vacina antipneumocócica com polissacarídeo, 1165*t*
Vacina antipneumocócica conjugada, 1166*t*
Vacina antirrábica, 1165*t*
  imunização passiva para, 1168*t*
Vacina conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b, 1164*t*
Vacina conjugada meningocócica, 1165*t*
Vacina contra a febre amarela, 1166*t*
Vacina contra a *influenza*, 1164*t*, 1165*t*
Vacina contra difteria, tétano, coqueluche acelular (DTaP), 1164*t*
Vacina contra febre tifoide, 1166*t*
Vacina contra hepatite A
  imunização passiva para, 1168*t*
Vacina contra hepatite B, 1164*t*
Vacina contra papilomavírus humano (HPV), 1164*t*
Vacina contra poliovírus, 1165*t*
Vacina contra rotavírus, 1166*t*
Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR), 1165*t*
Vacina contra tétano-difteria, 1166*t*
Vacina contra tétano-difteria-coqueluche, 1166*t*
Vacina contra varicela, 1166*t*
Vacina contra zoster, 1166*t*
Vacínia
  imunização passiva para, 1169*t*
Valaciclovir, 863*f*, 889
  dosagem de, 865*t*
  para infecções por HSV e VZV, **864**
  tópico, **1067**
Valganciclovir, 863*f*, 889
  para infecções por CMV, **867-868**
Valores limites de limiar (TLVs), 1001
  dos poluentes do ar e solventes, 1004*t*
Valproato de sódio
  para crises convulsivas, **418**
  níveis terapêuticos/dosagem do, 419
Valsartano
  preparações disponíveis, 190, 225
VAMPs, 82
Vancomicina, **802-803**, 808
  dosagem de, 798*t*, 802
  farmacocinética da, 40*t*, 798*t*, 802
  mecanismos de ação da, 802
Vardenafila
  para disfunção erétil, 199
Vareniclina
  na adicção de nicotina, 574-575
  no abandono do tabagismo, 110, 112
Varfarina, **608-611**, 609*f*, 617
  constantes de ionização, 11*t*
  durante a lactação, 1048*t*
  efeitos fetais da, 1043*t*
  farmacocinética da, 40*t*, 608-609, 609*f*
Vasoconstrição
  indução de
    fármacos simpatomiméticos para, 144-145
Vasodilatador(es). *Ver também fármacos específicos*
  bloqueadores dos canais de cálcio, **183**
  como fármaco(s) anti-hipertensivo(s), **180-183**
  diazóxido, **182-183**
  direto
    descrição, 171
  fenoldopam, **183**
  hidralazina, **181**
  mecanismo e locais de ação do(s), 174*f*, 180, 181*t*
  minoxidil, **181**
  nitroprusseto de sódio, **182**
  no tratamento da insuficiência cardíaca, **219**, **220**
  para angina de peito, **193-210**
Vasopressina, **303**, **674-675**
  farmacologia clínica da, 674-675
  contraindicações para, 675
  para hemorragia de varizes, **1108**
Vasos sanguíneos
  efeitos da atividade nervosa autônoma sobre os, 90*t*
Vasospasmo(s) cerebral(is)
  após hemorragia subaracnóidea
    efeitos dos bloqueadores dos canais de sódio sobre o(s), 204

Vecurônio
propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, 469*f*, 470*t*, 474*t*
Venenos, 4
Venlafaxina, 525*f*, 539
dosagem de, 535*t*
farmacodinâmica da, 530*t*, 531
farmacocinética da, 528, 529*t*
Ventilação alveolar
controle da
fármacos bloqueadores neuromusculares para, 476
de anestésicos inalados, 430-432, 432*f*
Verapamil
ações sobre a membrana, 238*t*
dose de, 175*t*, 245
farmacocinética do, 40*t*, 175*t*, 245
farmacologia clínica do, 202*t*
para angina, **201-205**
para arritmias cardíacas, **245**
para enxaqueca, 285
para hipertensão, 183
propriedades farmacológicas do, 239*t*
toxicidade do, 245
uso terapêutico do, 245
Vernacalanto
para arritmias cardíacas, **243-244**
Vesamicol, 82
Via da álcool-desidrogenase, 390, 390*f*
Via de sinalização de tirosinocinase de receptor, 22-23, 24*f*
Via incerto-hipotalâmica, 506
Via medular-periventricular, 506
Via mesolímbica-mesocortical, 506
Via nigroestriatal, 506
Viajantes
imunizações recomendadas para, 1170
prevenção da malária em
fármacos usados para, 919*t*
Vias de administração. *Ver também tipos específicos*
alternativas
efeito de primeira passagem e, 44
Vias de sinalização intracelulares
na liberação de renina, 296, 297*f*
Vias delimitadas por membrana, 361, 362*f*
Vias efetoras
efeitos farmacológicos benéficos e tóxicos relacionados com, 34
Vias respiratórias
efeitos da lipoxigenase sobre as, 323
efeitos das prostaglandinas e dos tromboxanos sobre as, 320
Vigabatrina
para crises convulsivas, **416-417**
Vilazodona, 539
Vimblastina
como fármaco imunossupressor, 989
para câncer, **962**, 963*t*
Vincristina
para câncer, **962-964**, 963*t*
como fármaco imunossupressor, 989
Vinorelbina
para câncer, 963*t*, **964**
VIP. *Ver também* Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
Vírus sincicial respiratório
imunização passiva para, 1169*t*
Vírus
câncer relacionado com, 949-950
descrição, 861
Vitamina B_{12}
para anemia, 584*t*, **586-588**
Vitamina D
deficiência de
nutricional, **781**
interações do PTH e do FGF23 com a, **773-774**
metabólitos e análogos da, 772-773, 773*t*
na homeostasia do mineral ósseo, 770, 770*f*, 771*f*, **772-773**, 772*f*
para doença renal crônica, 781-782
para hipocalcemia, 780
Vitamina K
para distúrbios hemorrágicos, 614-615
Vitamina K_1, 609*f*
VLDLs. *Ver também* Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs)
Volume de distribuição, 38, 39*t*-41*t*, 1027
como variável farmacocinética, 48
definição, 38
em lactentes e crianças, 1044-1045
em medidas de concentrações de fármacos, 50
mecanismos farmacocinéticos do, 1149
no idoso, 1052, 1052*t*
Volume urinário
aumento
diuréticos osmóticos para, 263-264
Vômitos
náuseas e. *Ver também* Náuseas e vômitos
prevenção
domperidona na, 1092
metoclopramida na, 1092
Voriconazol, 853*f*, 858
para infecções sistêmicas, **854-855**
Vorinostat, 1077
usos dermatológicos do, 1078*t*

W

Wuchereria bancrofti
citrato de dietilcarbamazina para, 940

X

Xantina, 345*f*
Xenazine, 498. *Ver também* etrabenazina
Xenobióticos, 4, 53
Xilometazolina, **141**, 148

Z

Zafirlucaste, 329, 349, 355
Zalcitabina, 863*f*, 872*t*, **875**, 889
Zaleplona
biotransformação da, 374, 375*f*, 378, 387
propriedades farmacocinéticas da, 377*t*
Zanamivir
para influenza, **886-887**
Zectrano
classificação de toxicidade do, 1008*t*
Ziconotida, 562
para dor crônica, 550, 562
Zidovudina, 863*f*, 872*t*, **875-876**, 889
durante a gravidez, 876, 876*t*
parâmetros farmacocinéticos, 40*t*
Zileutona, 349, 320, 355
Zinco trissódico, pentetato 1025. *Ver também* Cálcio trissódico, pentetato
Zinco
para doença de Wilson, 497
Ziprasidona, 504*f*, 519
dosagem de, 510*t*
vantagens e desvantagens da, 509*t*
Zoledronato, ácido zoledrônico
para osteoporose, 775, 783
Zolmitriptana
farmacocinética da, 286*t*
Zolpidem, 374
biotransformação do, 377-378
propriedades farmacocinéticas do, 377*t*
Zonisamida
para crises convulsivas, **417**, 427